



Combinaison des approches psychopharmacologiques et d'imagerie cérébrale pour l'étude de la prise de décision individuelle et sociale chez l'Homme

Romuald Girard

► To cite this version:

Romuald Girard. Combinaison des approches psychopharmacologiques et d'imagerie cérébrale pour l'étude de la prise de décision individuelle et sociale chez l'Homme. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Claude Bernard - Lyon I, 2013. Français. NNT : 2013LYO10205 . tel-01161591

HAL Id: tel-01161591

<https://theses.hal.science/tel-01161591>

Submitted on 8 Jun 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THESE DE L'UNIVERSITE DE LYON

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

Ecole doctorale *Neurosciences et Cognition*

Présentée par *GIRARD Romuald*

Pour l'obtention du diplôme de doctorat

(arrêté du 7 août 2006)

Combinaison des approches psychopharmacologiques et d'imagerie cérébrale pour l'étude de la prise de décision individuelle et sociale chez l'Homme

Directeur de thèse :
Dr Dreher Jean-Claude

Soutenue publiquement le 4 novembre 2013

Jury :

Dr. BAUNEZ Christelle	- Rapporteur
Dr. DREHER Jean-Claude	- Directeur de thèse
Pr. PUGEAT Michel	- Examineur
Pr. THOBOIS Stéphane	- Examineur
Dr. VILLEVAL Marie-Claire	- Rapporteur

« Si vous courbez l'échine, vous trouverez toujours quelqu'un pour monter dessus »
Bruce Lee

« Celui qui veut réussir doit apprendre à combattre, persévérer et souffrir »
Bruce Lee

« Connaître ne suffit pas. Il faut savoir l'appliquer. La volonté ne suffit pas. Il faut savoir agir »
Bruce Lee

« Le dragon ne meurt jamais seul »
Proverbe chinois

Remerciements

C'est certainement, la partie la plus complexe à écrire. En effet, il est difficile de hiérarchiser l'importance des personnes à remercier après tant d'années d'étude. C'est pourquoi, ceux qui liront ma thèse ne devront pas chercher une quelconque préférence dans la place attribuée à mes remerciements.

Je vais certainement me contredire dès le début, mais je souhaiterais commencer par remercier toute ma famille. Plus particulièrement, ma maman qui m'a toujours soutenu, sans jamais renoncer, surtout dans la dernière ligne droite qui a certainement été aussi compliquée pour elle que cela a été pour moi. Elle qui m'a appris le courage, la volonté et la persévérance. Je ne sais pas ce que je pourrais faire sans elle. Ensuite, mon frère qui est tout aussi important dans ma vie, même si nous ne pouvons pas nous voir régulièrement à cause de nos emplois respectifs. Par ailleurs, je voudrais aussi avoir une pensée pour ma grand-mère, qui je sais, même si elle est loin, a toujours un œil sur moi. Je remercie tout aussi chaleureusement mes tantes, mes oncles et ma marraine qui m'ont soutenu durant ces longues études. Sans oublier, les personnes qui ont toujours été là, Matthieu, Stéphanie, Fabrice, Rémi même si ça fait moins longtemps que je le connais, et celle qui sera toujours là, Irène.

Je tiens à remercier les rapporteurs et examinateurs de mon jury qui m'ont accordé du temps, sur leur planning surchargé, pour évaluer ce travail : Dr Baunez Christelle, Dr Villeval Marie Claire, Dr Pugeat Michel, Dr Thobois Stéphane, ainsi que Dr Dreher Jean-Claude.

Je tiens tout particulièrement à remercier mes anciens collègues et néanmoins amis, manipulateurs en électroradiologie des services d'urgences de radiologie de l'hôpital Edouard Herriot, avec qui j'ai beaucoup apprécié travailler durant plusieurs années. Malheureusement, je ne peux pas tous les nommer, mais je voudrais tout de même citer Stéphanie, Lucie, Renaud, Neven, Chadia et Willy. En effet, malgré la pénibilité que représente la lourde tâche de s'occuper des patients, j'ai passé d'agréables moments en leur compagnie durant nos gardes.

J'adresse également mes remerciements à Danielle, Fabienne, Christine, Véronique, Audrey et Jean-Christophe, personnel du département d'imagerie du CERMEP, qui m'ont permis d'acquérir mes données dans la bonne humeur et surtout qui m'ont énormément facilité le travail pendant ces 4 années et 120 scans. De plus, je n'oublie pas Jamila qui a

Remerciements

beaucoup facilité mes démarches administratives, pour l'obtention des autorisations nécessaires à la poursuite des études effectuées pendant ma thèse.

Je remercie les membres de la « *team Dreher* » anciens et nouveaux, qui m'ont apporté un cadre de travail agréable et un soutien dans les moments les plus difficiles de cette laborieuse aventure. En outre, je voudrais, tout particulièrement, témoigner ma reconnaissance à Elise qui a pris du temps, quand elle n'en avait pas beaucoup, pour me former aux techniques d'analyses des données d'IRM fonctionnelles.

Je tiens à témoigner tout mon respect au Pr Thobois qui s'est énormément investi dans notre étude sur les troubles du comportement chez les patients atteints par la maladie de Parkinson. Malgré les difficultés de recrutement que nous avons eu tout au long de ces 4 dernières années, il a tout de même continué à recruter des patients, ce qui me permet aujourd'hui de présenter des résultats préliminaires.

Pour finir comme promis, je remercie également Metallica, mon groupe de musique préféré, qui m'a apporté de nombreux moments de plénitude quand j'étais surchargé de travail et la société Disney qui a produit le Roi Lion qui m'apaise toujours autant après toutes ces années.

Résumé

Le but de cette thèse était d'étudier les mécanismes cérébraux sous-tendant la prise de décision sociale chez des sujets sains, l'influence des hormones stéroïdiennes gonadiques sur la flexibilité cognitive et les dysfonctionnements cérébraux sous-tendant la dévaluation de récompenses dans la maladie de Parkinson.

Lors de notre premier protocole, nous avons étudié comment le fait de prendre une décision pour soi ou pour un groupe auquel nous appartenons, et lorsque nous faisons face à un seul individu ou à un groupe, influence notre aversion à l'iniquité et les régions cérébrales engagées. Nos résultats ont montré l'influence de deux réseaux cérébraux distincts dans l'aversion à l'iniquité lors de ces interactions sociales, définissant une signature cérébrale à l'effet de « discontinuité interpersonnelle/intergroupe ».

Notre seconde étude visait à déterminer l'influence d'un traitement hormonal substitutif sur la flexibilité cognitive, chez les femmes récemment ménopausées. De nombreuses études ont montré un effet délétère d'une supplémentation hormonale sur les fonctions cognitives, si celle-ci débute tardivement après la ménopause. Cependant, une récente hypothèse a proposé que le traitement hormonal puisse être bénéfique et neuroprotecteur contre des maladies psychiatriques, s'il débute lors d'une courte durée à la suite du début de ménopause. Dans une étude combinant pharmacologie et IRMf, nous avons démontré une modulation par traitement hormonal sur les régions impliquées dans le contrôle cognitif chez des femmes récemment ménopausées.

Notre dernière étude évalue l'effet d'un traitement dopaminergique et la présence d'un trouble du contrôle des impulsions particulier (i.e., l'hypersexualité) chez des patients atteints par la maladie de Parkinson. Nos résultats préliminaires ont montré l'influence de ces facteurs sur des régions frontales et sous-corticales spécifiques impliquées dans des choix, nécessitant l'évaluation de différents coûts (i.e., effort/attente) menant à des récompenses plus ou moins importantes.

Notre thèse démontre l'intérêt de combiner les études de pharmacologie et d'IRMf pour comprendre comment les traitements hormonaux et dopaminergiques influencent les mécanismes cérébraux de la décision individuelle et sociale.

MOTS CLES : Prise de décision sociale, IRM fonctionnelle, ménopause, maladie de Parkinson, aversion à l'iniquité

DISCIPLINE : Neurosciences Cognitives

INTITULE ET ADRESSE DU LABORATOIRE :

Centre de Neurosciences Cognitives – UMR 5229
67 Bd Pinel
69675 Bron Cedex, France

Abstract

The aim core of this thesis is to investigate different aspects of decision-making and flexibility in healthy and clinical populations. Specifically, we investigated the neural correlates of social decision-making in young healthy individuals, the influence of steroid hormones on cognitive flexibility in early menopausal women and cerebral dysfunctions involved in reward devaluation during decision-making process in individuals suffering of Parkinson disease.

First, we studied the neural correlates of iniquity aversion when making a decision for oneself or on behalf of his own group and when facing a single individual or another group. Our results highlight influence of two distinct neural network involved in iniquity aversion during complex social exchange, outlining a neuronal explanation to interindividual-intergroup discontinuity effect.

Our second study, described the influence of hormone replacement therapy (i.e., HRT) on cognitive flexibility in early menopausal women. Many studies described a deleterious effect of steroid supplementation on executive cognitive functions, if it delayed after the onset of the menopause. However, “*windows of opportunity*” hypothesis suggests a benefic and neuroprotective effect against psychiatric disorders, if hormonal replacement therapy starts close to the beginning of menopause. Combining pharmacological and neuroimaging approaches, we showed a neuroprotective effect in brain structures involved in cognitive flexibility, in young menopausal women.

Finally, our last study highlights the effect of dopaminergic treatment in Parkinsonians patients developing impulsive control disorder (i.e., hypersexuality). Preliminary results showed influence of these two factors on distinct subsystems involved in evaluation of different types of costs (i.e., effort/delay) associated with subsequent rewards.

This thesis demonstrates the value of combining pharmacology studies and fMRI in order to better understand to which extent hormonal and dopaminergic treatments affect the brain mechanisms during individual and social decision-making.

KEY WORDS : decision making process, functional MRI, emotion, modulation, context, environment, hormones

Liste des abréviations

ACC	: <i>Anterior Cingulate Cortex</i>
AMPC	: <i>Adénosine MonoPhosphate cyclique</i>
ATV	: <i>Aire Tegmentale Ventrale</i>
BOLD	: <i>Blood Oxygenation Level Dependent</i>
BSR	: <i>Brain Stimulation Reward</i>
DAMGO	: <i>[D-Ala2, N-MePhe4, Gly-ol]-enkephaline</i>
dIPFC	: <i>dorsolateral Prefrontal Cortex</i>
FWE	: <i>Family Wise Error</i>
HRT	: <i>Hormonal Replacement Therapy</i>
IRMf	: <i>Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle</i>
iFG	: <i>inferior Frontal Gyrus</i>
IPFC	: <i>lateral Prefrontal Cortex</i>
PET	: <i>Positron-Emission Topography</i>
MFB	: <i>Median Forebrain Bundle</i>
OFC	: <i>Orbito-Frontal Cortex</i>
ROI	: <i>Regions Of Interest</i>
THS	: <i>Traitement Hormonal Substitutif</i>
rTMS	: <i>repetitive Transcranial Magnetic Stimulation</i>
ToM	: <i>Theory of Mind</i>
UG	: <i>Ultimatum Game</i>
vIPFC	: <i>ventrolateral Prefrontal Cortex</i>
vmPFC	: <i>ventromedian Prefrontal Cortex</i>

Liste des illustrations

Figure 1 : Organisation des processus cognitifs impliqués dans le processus décisionnel ..	15
Figure 2 : Schéma illustratif de la boîte de Skinner	22
Figure 3 : Représentation schématique de la voie mésocorticolimbique et nigrostriée chez l'humain.....	26
Figure 4 : <i>Diagramme organisationnel de la voie nigrostriée vers les noyaux gris centraux.</i>	26
Figure 5 : Schéma simplifié des circuits neuronaux des ganglions de la base.	27
Figure 6 : Brain Stimulation Reward (i.e., BSR).	31
Figure 7 : Illustration représentant les centres de la composante émotionnelle du système de récompense dans le noyau accumbens (i.e., NAcc).	33
Figure 8 : Mise en évidence d'une échelle de préférence des récompenses dans le cortex orbito-frontal chez le primate	34
Figure 9 : Traitement de la valeur subjective dans le cortex orbito-frontal chez le primate...	35
Figure 10 : Dissociation fonctionnelle antero/postérieure lors de l'évaluation de récompense de nature différentes	36
Figure 11 : Schéma de principe des générateurs et voies émotionnelles, chez le rat	37
Figure 12 : Mise en évidence de l'erreur de prédiction dans un neurone dopaminergique du mésencéphale.....	40
Figure 13 : Dissociation striatale du traitement de l'erreur de prédiction en fonction du mode d'apprentissage.....	42
Figure 14 : Augmentation du processus motivationnel par stimulation hypothalamique.....	44
Figure 15 : Organisation anatomique et neurobiologique des composantes émotionnelles et motivationnelles.....	45
Figure 16 : L'interaction sociale, un processus circulaire complexe..	48
Figure 17 : Traitement de l'apprentissage social de la peur dans l'amygdale.....	50
Figure 18 : Régions cérébrales liées à la comparaison et au traitement des réponses des protagonistes du groupe.....	53
Figure 19 : Régions cérébrales impliquées dans l'évaluation des visages lors des interactions sociales.	58
Figure 20 : Régions cérébrales activées lors de la présentation d'une offre inéquitable, durant le jeu de l'ultimatum.....	59
Figure 21 : Activation du striatum dorsal lors de la punition altruiste.....	61
Figure 22 : Circuits neuronaux de la prise de décision sociale contextuelle.....	62
Figure 23 : Activation du striatum ventral lors de l'anticipation de la réciprocité	64
Figure 24 : Modulation de l'évaluation des transferts d'argent en fonction du contexte social.. ..	65
Figure 25 : Traitement de l'iniquité et du contexte social dans l'insula.	67

Liste des illustrations

Figure 26 : Experimental design.	76
Figure 27 : Behavioral results.	83
Figure 28 : Betas slope comparisons between solo confrontation and group confrontation.	85
Figure 29 : Activation in TOM brain areas during solo confrontation exchange.	86
Figure 30 : Extended amygdala activation during group representatives' decision making process.	87
Figure 31 : Activation fronto-parietale bilatérale et plus intense, chez les sujets âgés (i.e., par rapport aux sujets jeunes)	104
Figure 32 : Effet d'un traitement hormonal sur la morphologie cérébrale.	111
Figure 33 : Influence des œstrogènes sur l'activité du gyrus frontal inférieur gauche.	114
Figure 34 : Experimental design. Early postmenopausal women were enrolled in a double blind, randomized, placebo-controlled crossover study.	120
Figure 35 : Tasks and behavioral results.	125
Figure 36 : Estradiol measures and evaluation of women's quality of life.	128
Figure 37 : Brain regions engaged by task switching compare to control, regardless of treatment type.	129
Figure 38 : Anterior medial prefrontal cortex activation, during placebo and HT.	130
Figure 39 : Direct comparison between HT and placebo during task switching relative to control.	131
Figure 40 : Illustration simplifiée de la maladie de Parkinson.	148
Figure 41 : Images axiales anatomiques de la substance noire.	150
Figure 42 : Illustration de la prévalence des troubles du contrôle des impulsions.	152
Figure 43 : Augmentation de la concentration extracellulaire de dopamine, dans le striatum ventral.	154
Figure 44 : Paradigme expérimental.	162
Figure 45 : Données issues du comportement lors de la session d'imagerie par les participants, lors de la condition effort.	168
Figure 46 : Données issues du comportement lors de la session d'imagerie par les participants, lors de la condition délai.	170
Figure 47 : Différence d'activité dans le cortex cingulaire et frontal latéral.	171
Figure 48 : Effet du traitement dopaminergique chez les patients atteints par la maladie de Parkinson et développant une hypersexualité.	172
Figure 49 : Effet de la médication dopaminergique chez les patients atteints par la maladie de Parkinson, développant une hypersexualité.	173

Sommaire

Préambule	14
Introduction Générale : Le système de récompense	18
I. Prérequis pour comprendre le processus décisionnel	19
I.1. La récompense, modulateur du comportement dirigé vers un but	19
I.2. La récompense, un facteur primordial dans les processus d'apprentissage	20
I.3. La motivation, facteur indispensable pour l'initiation d'un comportement dirigé vers un but	23
II. La dopamine, le neuromodulateur du système de récompense	25
II.1. Les circuits de la dopamine	25
II.2. Les récepteurs de la dopamine	28
III. Neuroanatomie du système de récompense	30
III.1. Mise en évidence du système de récompense	30
III.2. Fonctions du système de récompense	32
Conclusion introductive	45

Chapitre I : Contexte social et prise de décision	47
I. Influence des échanges interindividuels sur la prise de décision	49
I.1. L'apprentissage de la conformité sociale	49
I.2. Influence du groupe sur le processus décisionnel	51
I.3. La discontinuité interpersonnelle/intergroupe	54
II. L'interaction sociale et l'état émotionnel modulateurs du processus décisionnel	56
II.1. La confiance, indispensable pour coopérer	57
II.2. La justice sociale, moteur du processus décisionnel	58
II.3. La punition altruiste pour rétablir la justice	60
III. Implication du système de récompense dans la décision sociale	61
III.1. Implication du striatum ventral dans la décision sociale	63
III.2. Implication du vmPFC dans la décision sociale	64
III.3. Implication de l'insula dans la décision sociale	66
IV. Etude de l'aversion aux inégalités lors de prises de décisions économiques en situation sociale et individuelle	68
IV.1. Problématique et objectifs	68
IV.2. Article 1 : Dissociating neural systems for inequity aversion in group versus individual decision making	70

Sommaire

Chapitre II : Hormones stéroïdiennes et prise de décision.....	100
I. Vieillissement sain et déclin des fonctions cognitives	101
I.1. Vieillissement normal des capacités de mise à jour	102
I.2. Vieillissement normal de la flexibilité cognitive.....	105
I.3. Vieillissement normal des capacités d'inhibition	107
II. Influence des hormones stéroïdiennes sur le processus décisionnel vieillissant	108
II.1. Les hormones stéroïdiennes influencent l'architecture cérébrale	109
II.2. Traitement hormonal et fonctions exécutives	112
II.3. Influence du traitement hormonal sur l'activité cérébrale	113
III. Etude de l'influence des hormones stéroïdiennes sur la flexibilité cognitive chez les femmes récemment ménopausées	115
III.1. Problématique et objectifs	115
III.2. Article 2 : Hormone therapy increases cognitive control-related prefrontal activity in early post-menopausal women	117
 Chapitre III : Maladie de Parkinson et prise de décision.....	145
I. Pathogénèse et imagerie clinique de la maladie de Parkinson	146
I.1. Pathogénèse de la maladie de Parkinson.....	147
I.2. Imagerie clinique de la maladie de Parkinson.....	149
II. Les symptômes non-moteurs de la maladie de Parkinson	151
II.1. Troubles du contrôle des impulsions et maladie de Parkinson.....	151
II.2. Apports de l'imagerie cérébrale pour la compréhension des bases neurales des TCI dans la maladie de Parkinson.....	153
III. Etude par IRMf des troubles du contrôle des impulsions et du traitement dopaminergique dans la maladie de Parkinson	155
III.1. Problématique et objectifs	155
III.2. Matériel et Méthodes	157
III.3. Résultats Préliminaires	165
III.4. Discussion et conclusion	173
 Discussion Générale et Conclusion	177
Etude de l'aversion aux inégalités lors de prise de décisions économiques en situation sociale et individuelle	178

Sommaire

Etude de l'influence des hormones stéroïdiennes sur la flexibilité cognitive chez les femmes récemment ménopausées	181
Etude par IRMf des troubles du contrôle des impulsions et du traitement dopaminergique dans la maladie de Parkinson.....	183
Références	186
Curriculum Vitae	228

Préambule

Préambule

Au quotidien, nous sommes amenés à prendre des décisions, des plus basiques aux plus cornéliennes. Ces choix découlent tous d'un processus cognitif complexe orchestré par un ensemble de réseaux neuronaux, contribuant chacun à leur manière à l'action finale (Dayan and Daw, 2008; Kable and Glimcher, 2009; Rushworth et al., 2009; Solway and Botvinick, 2012). Au niveau cérébral le processus décisionnel n'est pas un acte futile et anodin, mais est l'héritier d'un lourd passé évolutif. Pouvoir adapter son comportement aux afférences de l'environnement serait une faculté primordiale pour la survie (Engelmann and Hein, 2013), mais aussi pour la cohésion sociale au sein de l'espèce (van Schaik and Burkart, 2011; Thornton and Clutton-Brock, 2011).

En effet, la phylogénèse des espèces s'accompagne d'une complexification des stratégies décisionnelles. Et pour cause, les décisions des organismes les plus primitifs s'articulent exclusivement autour de récompenses primaires, vitales à la survie de l'individu, qui peuvent se résumer à la recherche de nourriture ou encore à la reproduction. Tandis que chez les espèces plus évoluées, elles peuvent également s'orienter autour de récompenses dites secondaires, comme l'argent ; ou plus abstraites, la reconnaissance, le statut social ou encore l'appartenance à un groupe (Fehr and Camerer, 2007).

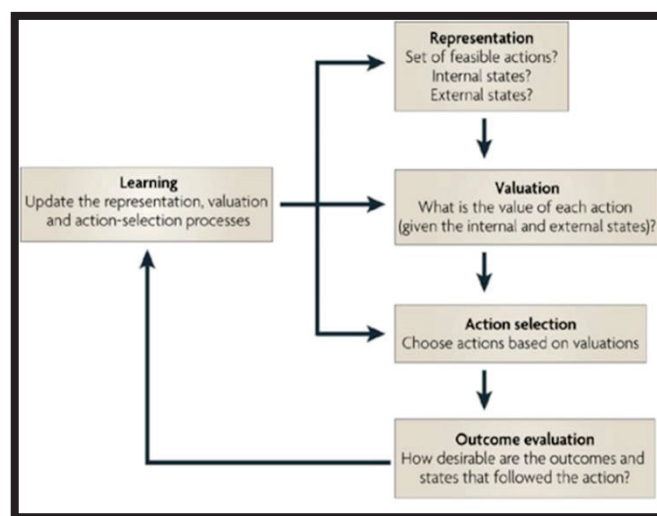


Figure 1 : Organisation des processus cognitifs impliqués dans le processus décisionnel. Le processus décisionnel peut se décomposer en 5 étapes : (1) la représentation mentale du questionnement, (2) l'attribution d'une valeur à chaque actions possibles, (3) la sélection de la stratégie la plus adéquate, (4) l'évaluation des conséquences et enfin (5) le processus d'apprentissage qui permettra une meilleure gestion de la problématique lorsque celle-ci se présentera à nouveau, d'après Rangel et al. (2008).

La récompense constitue donc un signal d'entrée particulièrement important pour le guidage de l'action à mener afin de l'atteindre. Décider, c'est déterminer et planifier la stratégie la plus adéquate parmi toutes celles plausibles en assignant une valeur à chaque option proposée, en ajustant les actions aux stimuli endogènes et exogènes, tout en gardant en mémoire les instructions et normes régissant le contexte (**Figure 1**) (Dehaene et al., 1998; Rangel et al., 2008).

Préambule

Dans le règne animal, l'acquisition de ces compétences cognitives de haut niveau a souvent été associée à un développement des structures frontales, plus précisément du néocortex préfrontal (Kaas, 2013; Lui et al., 2011; Molnár, 2011; Rakic, 2009). Partant de ce postulat, de nombreuses études menées chez les primates humains et non humains ont permis de poser les premières bases de l'architecture fonctionnelle du cortex frontal, notamment celles impliquées dans la prise de décision.

Ainsi, le système de récompense serait au centre d'un vaste réseau coopérant et recevrait de nombreuses afférences ; notamment des cortex préfrontaux latéraux (D'Ardenne et al., 2012; Dosenbach et al., 2007; Holroyd and Yeung, 2012; Wilk et al., 2012), cingulaire antérieur et de l'insula (Bernhardt and Singer, 2012; Menon and Uddin, 2010; Wilk et al., 2012). Afin d'avoir un processus décisionnel optimal, il est nécessaire que l'ensemble de ces systèmes soit opérationnel ; si l'un d'eux fait défaut, tout le processus devient instable.

A partir de ce constat, ce travail de thèse vise à préciser l'influence de certains facteurs endogènes (i.e., internes) et exogènes (i.e., externes) sur le processus décisionnel. Dans une première étude, nous nous sommes d'abord intéressés à l'influence du contexte social sur la prise de décision. Plus précisément, cette étude basée sur un jeu de l'ultimatum (i.e., « *ultimatum game* » en anglais) modifié nous a permis de déterminer comment l'activité des régions cérébrales, généralement décrites dans ce célèbre jeu économique, est modulée par le contexte social. Notre deuxième étude chez les femmes récemment ménopausées, nous a permis d'étudier l'influence d'un traitement hormonal substitutif à base d'œstrogènes sur la flexibilité cognitive. Finalement, les résultats préliminaires de notre dernière étude, chez des patients atteints par la maladie de Parkinson et développant des troubles du comportement des impulsions sous agoniste de la dopamine, décrivent l'influence de cette molécule sur certaines régions cérébrales impliquées dans le processus décisionnel.

Ce manuscrit se divise en cinq chapitres distincts.

Un premier chapitre introductif permettra de définir les bases de notre approche scientifique en présentant le fonctionnement, les corrélats cérébraux et l'implication du système de récompense dans la prise de décision.

Puis, nous présenterons l'influence sur le processus décisionnel du contexte social, des hormones sur le vieillissement sain et de la présence de troubles du contrôle des impulsions chez des patients atteints par la maladie de Parkinson. Ces trois chapitres débiteront par la présentation de la problématique liée au questionnement, la méthodologie, les résultats ainsi qu'une discussion : [1] Dissocier les réseaux neuronaux liés à l'aversion à l'iniquité dans les interactions sociales interindividuelles et intergroupes, [2] Etude de l'influence d'un traitement hormonal substitutif sur la flexibilité cognitive chez les femmes

Préambule

récemment ménopausées, [3] Etude de l'influence de la dopamine sur le processus décisionnel chez les patients atteints de la maladie de Parkinson et développant des troubles du comportement des impulsions sous agoniste de la dopamine.

Nous finirons par une rapide discussion générale de nos résultats expérimentaux, notamment concernant les limites de ces études ainsi que les perspectives qu'elles permettent d'entrevoir.

Introduction Générale : Le système de récompense

I. Prérequis pour comprendre le processus décisionnel	19
I.1. La récompense, modulateur du comportement dirigé vers un but.....	19
I.2. La récompense, un facteur primordial dans les processus d'apprentissage	20
I.3. La motivation, facteur indispensable pour l'initiation d'un comportement dirigé vers un but.....	23
II. La dopamine, neuromodulateur du système de récompense	25
II.1. Les circuits de la dopamine	25
II.2. Les récepteurs de la dopamine	28
III. Neuroanatomie du système de récompense	30
III.1. Mise en évidence du système de récompense	30
III.2. Fonctions du système de récompense	32
Conclusion introductive	45

Introduction Générale : Le système de récompense

Tout être vivant doué d'un système nerveux doit d'interagir avec son environnement afin d'assurer son intégrité et donc sa survie. Dans un environnement instable, cet être doit définir une stratégie flexible, mais au demeurant adaptée au contexte. La mise en œuvre d'un comportement flexible et adapté nécessite l'intégration d'informations aussi bien qualitatives que quantitatives et la génération d'une série d'actions orientée vers un objectif précis.

Dans le règne animal, il est possible de distinguer deux types d'objectifs : la récompense, décrite comme telle dans la mesure où elle va répondre à un besoin exprimé par l'organisme et par conséquent induire un comportement d'approche ; et la punition, qui au contraire est liée à un stimulus aversif et entraîne un comportement d'évitement. Pour survivre, il est donc indispensable d'être capable de détecter et de prédire les situations récompensantes, qui produisent un état émotionnel positif, afin de les dissocier de celles jugées aversives, qui au contraire induisent une tension émotionnelle désagréable. Chez les mammifères, les mécanismes sous-tendant ces capacités complexes de discrimination ont évolué en deux composantes psychologiques, l'apprentissage et la motivation ; qui, nous le verrons plus loin, se dissocient aussi au niveau cérébral (Berlyne, 1950; Glickman and Schiff, 1967; Ikemoto, 2010; Kelley and Berridge, 2002; Kolb et al., 2012; Montgomery, 1954; O'Connell and Hofmann, 2011; Tolman, 1925; Tooby and Cosmides, 1990).

I. Prérequis pour comprendre le processus décisionnel

I.1. La récompense, modulateur du comportement dirigé vers un but

En neuroscience, comme nous l'avons vu précédemment la notion de récompense recouvre des phénomènes cognitifs très divers. Cependant, il est possible de les définir comme des événements ou objets qui conduisent les êtres-vivants à reproduire leur comportement afin d'en obtenir à nouveau ou davantage¹. Elles s'opposent, de par ce fait, aux punitions qui elles conduisent à un comportement d'évitement (Fantino and Herrnstein, 1968; Schultz, 2001; Sescousse et al., 2013). Il est possible d'en distinguer deux sortes : primaires (i.e., non conditionnées ou innées) et secondaires (i.e., conditionnées ou acquises).

Les récompenses primaires (i.e., la nourriture, la reproduction pour ne citer qu'elles) sont celles considérées comme directement assimilables et indispensables à la survie de l'individu (Doyle-Portillo and Pastorino, 2011). Au cours du XX^{ième} siècle, celles-ci ont souvent

¹ En outre, il est important de noter qu'il existe une différence entre récompense et renforçateur, à laquelle les comportementalistes puristes tiennent beaucoup. En effet, la récompense apporte quelque chose à l'individu, tandis que le renforçateur est un stimulus qui modifie la stratégie comportementale (Wade et al., 2004).

Introduction Générale : Le système de récompense

été utilisées pour étudier les mécanismes d'apprentissage, chez les animaux et les humains ; et ce, malgré quelques inconvénients intrinsèques à leur nature. Le plus contraignant est certainement leur manque d'efficacité cognitive si le sujet n'est pas en demande (Wallis, 2007). En effet, prenons l'exemple d'un verre d'eau qui ne peut être considéré comme récompensant et donc induire un comportement d'approche, si et seulement si, le sujet a besoin de se désaltérer.

Les récompenses secondaires (i.e., la réputation, la culture ou l'argent pour exemples) s'acquièrent par apprentissage, sont toujours associées à une récompense primaire, et permettent d'y accéder par transfert (Doyle-Portillo and Pastorino, 2011). La récompense de type monétaire et les voies neuronales qu'elle active ont fait l'objet de nombreuses études chez l'homme (Hari and Kujala, 2009; Moll et al., 2008). Et pour cause, l'argent est un stimulus universel et motivant dans nos sociétés modernes car associé à de nombreuses récompenses primaires, mais aussi secondaires plus abstraites ; la notoriété et la culture par exemple. Par ailleurs, les échanges monétaires permettent également l'étude des interactions sociales et ce grâce aux jeux économiques proposés dans le cadre de la théorie des jeux, par exemple le dilemme du prisonnier ou encore le jeu de l'ultimatum (Neumann and Morgenstern, 2007).

D'une manière générale, les récompenses agissent sur trois composantes psychologiques (i.e., émotionnelle, motivationnelle et cognitive) qui correspondent à des régions cérébrales relativement distinctes (Berridge and Kringelbach, 2008; Berridge et al., 2009; Litt et al., 2011; Smith et al., 2010b). Plus précisément, la composante émotionnelle liée au plaisir ou à l'aversion suscitée par une récompense (i.e., ou renforçateur), la composante cognitive correspond à l'apprentissage qui permet l'association entre le renforçateur et la réaction émotionnelle (ou comportementale), tandis que la composante motivationnelle correspond à la motivation à obtenir cette récompense.

I.2. La récompense, un facteur primordial dans les processus d'apprentissage

Dès le début du XX^{ième} siècle, les travaux comportementaux d'Edward Thorndike (1911) fournissent les premières preuves d'un apprentissage par renforcement, et débouchent sur la formulation des lois de l'effet et celle de l'exercice (Thorndike, 1911). La première soutient qu'une réponse à un stimulus est plus susceptible d'être reproduite si elle entraîne une satisfaction pour l'organisme et d'être diminuée s'il en résulte une insatisfaction.

Introduction Générale : Le système de récompense

Tandis que la seconde, propose que la répétition d'une activité produite lors d'une situation donnée a tendance à renforcer l'association entre le stimulus et le comportement.

Plus intéressant encore, dès 1898, ce dernier décrit un phénomène important dans l'apprentissage, le conditionnement. Ce concept du behaviorisme s'intéresse au lien qui existe entre apprentissage et action, en prenant en compte les conséquences (i.e., hédonique ou aversive) de cette dernière rendant, de ce fait, plus ou moins probable la reproduction du comportement lié.

Il est possible de distinguer deux types de conditionnement ; classique (i.e., pavlovien, masoréplique ou de type I) et opérant (i.e., skinnerien, instrumental ou de type II).

Le premier, le conditionnement classique, a été mis en évidence par la célèbre étude d'Yvan P. Pavlov (1927), menée avec l'aide de son animal de compagnie. Lors de séquences expérimentales basées sur le concept d'apprentissage associatif (i.e., appariement répété et contingent de stimuli neutres et inconditionnés), ce dernier associe le son d'une cloche (i.e., stimulus neutre) à la distribution de nourriture (i.e., stimulus inconditionné). Si au début, le son de la cloche n'engendrait aucune réaction de la part du chien, après un certain temps d'apprentissage, ce dernier se mit à corrélér le son à la distribution de nourriture. Il suffisait alors à l'expérimentateur de faire sonner sa cloche (i.e., stimulus conditionné) pour faire saliver l'animal (i.e., réponse conditionnée, car ce comportement n'est habituellement observé qu'en présence de nourriture), ce dernier anticipant la distribution de nourriture. Pavlov en conclut qu'il était possible à l'aide d'un stimulus neutre, dans ce cas précis le son d'une cloche, d'induire une réponse réflexe qu'elle n'aurait pas suscitée dans d'autres circonstances (Pavlov, 1927).

Le second conditionnement, dit opérant, a été décrit et théorisé par Burrhus F. Skinner (1953) et s'inspire des travaux d'Edward Thorndike (1911) et John B. Watson (1920) sur l'apprentissage instrumental. Lors de plusieurs séquences expérimentales distinctes, durant lesquelles Skinner associe une action à une conséquence (i.e., positive ou négative), il met en évidence certaines composantes de l'apprentissage animal (Skinner, 1999). Contrairement au conditionnement classique, la présentation d'un stimulus positif (ou négatif) n'entraîne pas une réponse réflexe du sujet mais un comportement d'approche (ou d'évitement) ; l'expérimentateur en déduit que la probabilité d'une réponse (i.e., comportement) est modulable par la manipulation des contingences de renforcement (**Figure 2**). De ses résultats, il en déduit deux procédures d'apprentissage :

- le renforcement positif (- négatif -), défini comme une procédure par laquelle la probabilité d'apparition d'un comportement lié tend à

Introduction Générale : Le système de récompense

augmenter (- diminuer -) lors de la présentation d'un stimulus récompensant (- aversif -) ;

- la punition positive (- négative -) est, quant à elle, une procédure par laquelle la probabilité d'apparition d'un comportement lié tend à diminuer (- augmenter -) suite à l'apparition d'un stimulus aversif (- récompensant -).

Chez l'animal, une situation d'apprentissage associatif peut induire un comportement d'approche vers le stimulus, au même titre que le ferait une récompense. Il existe alors un transfert de la récompense vers le stimulus « conditionné » qui le prédit (Rescorla, 1988; Schultz, 1998, 2001; Suri and Schultz, 1999). La récompense devient alors, non plus un simple objectif, mais aussi un renforçateur qui intervient dans le maintien du comportement appris.

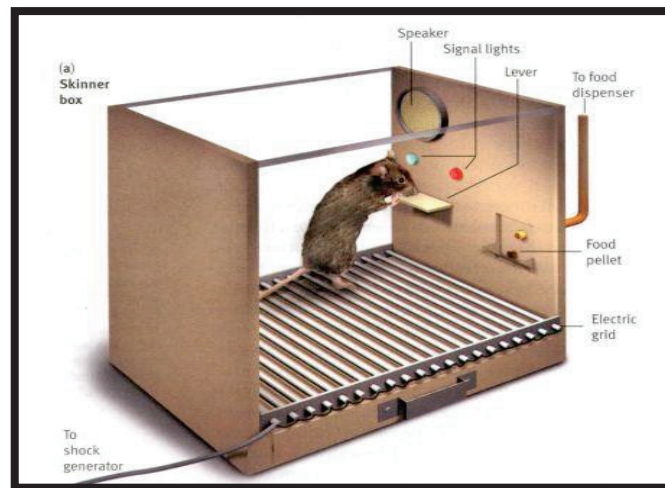


Figure 2 : Schéma illustratif de la boîte de Skinner. L'animal placé dans cet environnement stable va apprendre en fonction des conséquences de ses actions. B.F Skinner (1953), grâce à ce paradigme, décrit les bases de l'apprentissage dans le règne animal et stipule que les conséquences suivant un comportement ont un effet sur la probabilité qu'il se reproduise.

Un domaine de recherche particulièrement fructueux est de modéliser ces processus d'apprentissage par renforcement à l'aide d'algorithmes mathématiques ; ces derniers considérant l'apprentissage par l'agent comme une simple fonction du temps dans un environnement stable et minimaliste dans lequel évolue l'individu (Sutton and Barto, 1998). Ainsi, selon cette approche, l'apprentissage serait basé sur des déviations à l'erreur entre la récompense attendue par l'animal et celle finalement obtenue, que ce soit en terme de temps (i.e., moment de la réception) ou de quantité (Rescorla and Wagner, 1972; Sutton and Barto, 1998).

Introduction Générale : Le système de récompense

I.3. La motivation, facteur indispensable pour l'initiation d'un comportement dirigé vers un but

En psychologie, la motivation se définit comme le processus intrinsèque qui règle l'engagement de l'individu vers un but ou, au contraire, l'en éloigne (Wade et al., 2004). De nombreuses théories ont été depuis développées pour expliquer ce concept, déjà présent dans les écrits de Platon (i.e., « division tripartite de l'âme »), sans pour autant trouver de réels consensus qui permettraient d'expliquer les limites, et surtout la dynamique, de la motivation (Kim, 2013).

Les prémisses d'une conception cognitive de la motivation se trouvent dans les théories béhavioristes. En effet, sur la base d'une approche expérimentale, les comportementalistes soulignent l'importance de l'apprentissage dans le mécanisme de la motivation (Pavlov, 1927; Skinner, 1999; Thorndike, 1911). Ceux-ci concluent que les conséquences perceptives d'une action donnent à l'organisme une information en retour, *a posteriori*, sur le contrôle qu'il est en mesure d'exercer sur le milieu ou les événements. L'apparition d'un comportement ne dépendrait ainsi nullement d'une quelconque intention ou volonté du sujet, mais de la nature du stimulus, de l'état interne de l'organisme et de l'apprentissage (Quoniam and Bungener, 2004).

Adoptant une approche mathématique, Hull (1943) caractérise la motivation comme une variable psychologique intermédiaire entre celles indépendantes (i.e., état physiologique de l'animal par exemple) et celles dépendantes (i.e., comportement). En effet, de ses travaux, ce dernier conclut que les stimuli exogènes peuvent être considérés comme conditionnés par l'apprentissage et, de par ce fait, produisent une réponse apprise témoignant de l'anticipation de la récompense, ce qui au final permet l'initiation d'un comportement dirigé vers un but (Hull, 1943). En outre, ce dernier définit la notion de potentiel de réaction comme la résultante du produit de la force de l'habitude (i.e., « *habit strength* » en anglais) par l'état ou la nécessité d'un besoin pour l'organisme, appelé « *drive* ». De façon moins formelle, il est possible d'associer la motivation au concept de « *drive* », tandis que la force de l'habitude permettrait de définir davantage le choix et la direction du comportement définis, eux, par l'apprentissage.

Par la suite, Hull (1943), influencé par Spence (1956), complète son modèle en y ajoutant une variable, définie comme incitatrice (i.e., « *incentive* » en anglais), liée aux caractéristiques appétitives ou aversives du stimulus (Hull, 1943; Spence, 1956). Le terme incitateur évoque ainsi le seuil d'excitation interne engendré par la valeur hédonique du stimulus, qui participe à son tour à l'augmentation du seuil motivationnel. Toutefois, même si

Introduction Générale : Le système de récompense

les deux auteurs (i.e., Clark Hull et Kenneth Spence) étaient, par principe, d'accord sur l'implication de cette variable dans le comportement ; ils divergeaient sur sa relation quantitative avec les autres termes intervenant dans la motivation. En définitive, une des contributions importante de Spence a été de mettre en avant l'idée d'une participation décisive de l'anticipation dans le comportement motivé. Malgré tout, Mowrer (1956) soutient que les émotions jouent un rôle primordial dans le comportement motivé. Plus précisément, le stimulus incitateur déclencherait une réponse émotionnelle médiatrice qui entraînerait elle-même, à son tour, une réponse instrumentale d'approche ou d'évitement (Mowrer, 1956). Il est important de noter que ces théories laissent peu de place à un comportement intentionnel, adapté à l'environnement, et soutiennent plus une conduite systématique face à un stimulus.

L'un des pionniers dans la compréhension des variables cognitive de la motivation fut Festinger (1962). Selon sa théorie, il existe 3 types de relation cognitive² qui peuvent se présenter lorsqu'un sujet garde à l'esprit deux éléments qui rentrent en interaction : la consonance, dissonance et la neutralité. Plus précisément, Festinger (1962) affirme que lorsqu'un individu se retrouve dans un état de dissonance, c'est à dire que les circonstances l'amènent à agir en désaccord avec ses croyances, le sujet va tout mettre en œuvre pour retourner vers un état émotionnel plus serein (Festinger, 1962). Même si cette théorie apparaît purement cognitive, elle laisse pourtant entrevoir une contribution importante des émotions dans le déclenchement de la motivation dirigée vers un but (i.e., la récompense).

En outre, conformément à de nombreuses théories, l'amorce d'un comportement doit, tout de même, être motivée par un stimulus incitateur aussi bien émotionnel que cognitif. Pour cela, le sujet doit pouvoir projeter des attentes aussi bien cognitives, psychologiques qu'émotionnelles sur la récompense à atteindre. Cette anticipation se construit sur la base des informations externes disponibles (i.e., valence), de son propre vécu face à une situation comparable et bien sûr de ses besoins physiologiques ou psychologiques (Atkinson and Birch, 1970; Atkinson and Litwin, 1960; Lewin, 2007; McClelland, 1988; Tolman, 1932). Ce sont finalement, ces attentes qui deviendraient l'élément déclencheur du comportement motivé vers la récompense.

Ces quelques théories, non exhaustives³, montrent bien la difficulté à établir un réel consensus sur la dynamique de la motivation. En effet, la diversité des interprétations fait entrevoir la multiplicité des mécanismes qui sous-tendent la motivation, de même que sa

² Peut se définir comme un élément de « connaissance, opinion ou croyance sur l'environnement, sur soi-même ou sur son propre comportement » (Festinger, 1962).

³ Les théories sociales de la motivation sont, elles aussi, une base d'étude très intéressante. Pour exemple, la théorie de l'auto-détermination se base sur deux types de motivation : intrinsèque et extrinsèque (Deci, 1971; Deci and Ryan, 1985; Ryan and Deci, 2000).

Introduction Générale : Le système de récompense

nature composite. Avant de rentrer plus en détail dans la description des structures cérébrales sous-tendant le traitement des informations liées aux différentes composantes ; il est important de décrire l'un des neurotransmetteurs phare du système de récompense : la dopamine.

II. La dopamine, le neuromodulateur du système de récompense

La dopamine est un neurotransmetteur, c'est-à-dire une molécule chargée de transmettre l'information entre les neurones (Beaulieu and Gainetdinov, 2011). Les cellules qui synthétisent ce composé organique (i.e., neurones dopaminergiques) sont principalement situées au sein du mésencéphale dans la partie compacte de la substance noire (i.e., locus niger) et dans l'aire tegmentale ventrale (i.e., ATV). Les axones de ces deux structures projettent préférentiellement vers les ganglions de la base et le cortex frontal (Amalric and Koob, 1993; Beaulieu and Gainetdinov, 2011; Haber, 2003).

II.1. Les circuits de la dopamine

Les circuits de la dopamine s'organisent en trois voies principales (**Figure 3**). La voie nigro-striatale qui prend son origine au niveau de la substance noire (i.e., locus niger) et projette principalement vers le striatum dorsal. Comme nous le verrons plus tard, cette structure serait impliquée dans de processus cognitifs de haut niveau lors du processus décisionnel ; l'apprentissage par renforcement (Bissonette et al., 2013a; Fiorillo et al., 2013; Wise, 2009), la motivation (Liljeholm and O'Doherty, 2012; Richard et al., 2012) et l'évaluation des options proposées (Cools, 2011; van der Meer and Redish, 2011).

La deuxième est la voie mésocorticale dont les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (i.e., ATV) projettent dans les cortex cingulaire antérieur, préfrontal médian et périrhinal (Fallon and Moore, 1978; Wise, 2004). La dernière, dite mésolimbique, relie l'ATV à plusieurs régions du système limbique (i.e., septum, amygdale, et hippocampe) via le striatum ventral, composé notamment du nucleus accumbens⁴. De par leur recouvrement anatomique, ces deux derniers systèmes sont souvent associés sous le terme de voie mésocorticolimbique. De nombreuses études montrent que celle-ci serait impliquée dans les processus motivationnel (Berridge, 2012) et émotionnel (Bertolucci-D'Angio et al., 1990; Pichon and Vuilleumier, 2011).

⁴ Les structures composant le striatum ventral demeurent à discussion, certains anatomistes y ajoutant la région ventrale du noyau caudé, ainsi que le pallidum.

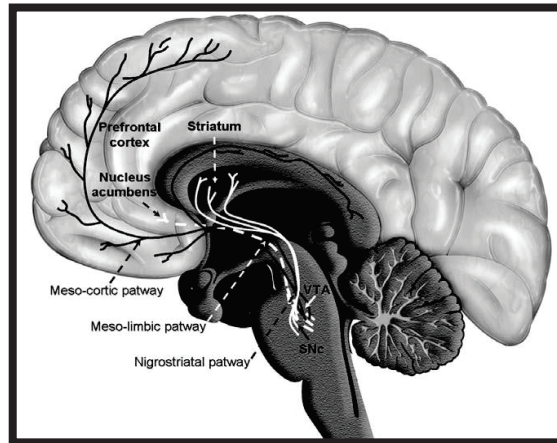


Figure 3 : Représentation schématique de la voie mésocorticolimbique et nigrostriée chez l'humain. Les voies mésocorticolimbique et nigrostriée prennent naissance au niveau du mésencéphale. Plus précisément, les neurones dopaminergiques innervent de manière topographique vers les ganglions de la base (i.e., principalement le striatum) et vers le cortex (principalement frontal) - VTA : Ventral Tegmental Area ; SN : Substantia Nigra, d'après Arias-Carrión and Pöppe (2007).

Les projections striatales de la dopamine

L'une des cibles majeures des projections dopaminergiques de la voie nigrostriée est le striatum (Bolam et al., 2000; Gerfen and Surmeier, 2011). Cette structure cérébrale constitue le principal étage d'entrée du système des ganglions de la base (i.e., noyaux gris centraux) (Figure 4).

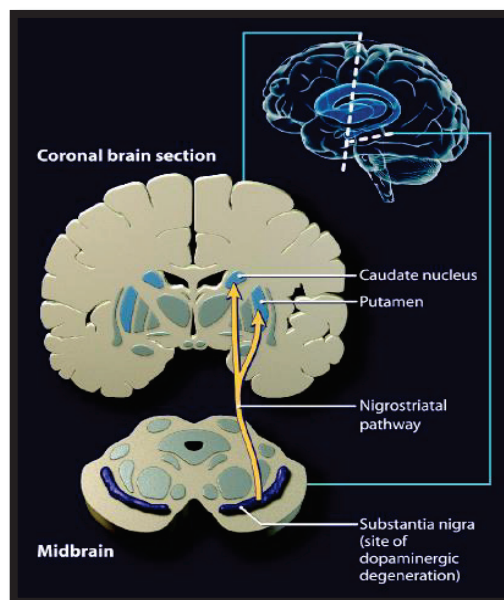


Figure 4 : Diagramme organisationnel de la voie nigrostriée vers les noyaux gris centraux. Le striatum est l'un des noyaux les plus importants des ganglions de la base. Cette structure cérébrale est une cible majeure des neurones dopaminergiques de la substance noire. En outre, le striatum est au centre d'une boucle cortico-striato-thalamo-corticale (Gerfen and Surmeier, 2011) impliquée aussi bien dans la motricité que des processus cognitifs de haut niveau, d'après Guttman et al. (2003).

Les ganglions de la base sont un ensemble de noyaux et centres neuronaux interconnectés, situés en profondeur des hémisphères cérébraux. Ces derniers constituent

Introduction Générale : Le système de récompense

des réseaux liant le cortex (i.e., particulièrement le cortex frontal) au thalamus ; celui-ci projetant à son tour vers d'autres aires corticales frontales d'afférences (Gerfen and Surmeier, 2011; Herrero et al., 2002; Shepherd, 2013; Sherman, 2007, 2012). En outre, le striatum apparaît avoir une place centrale au sein de cette organisation. En effet, les neurones striataux reçoivent des afférences de diverses aires corticales et projettent vers d'autres structures cérébrales (**Figure 5**), principalement vers la substance noire, mais aussi les régions interne et externe du globus pallidus (Gerfen and Surmeier, 2011).

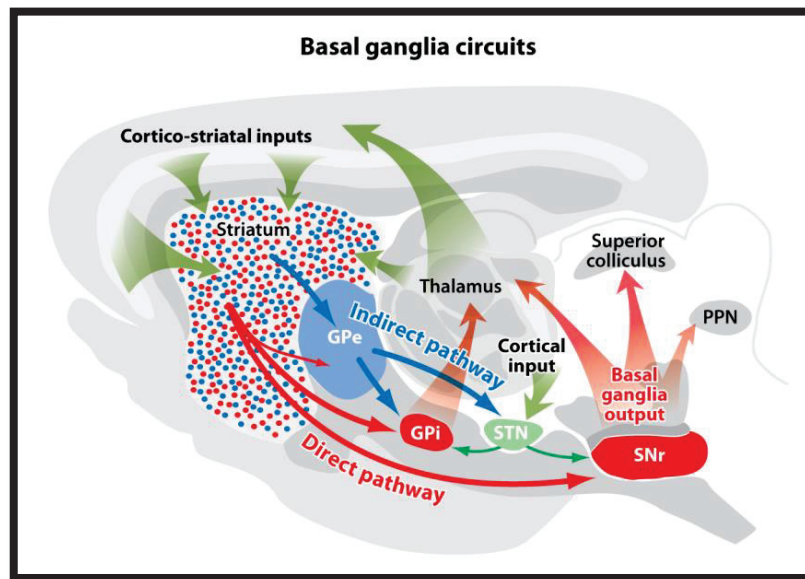


Figure 5 : Schéma simplifié des circuits neuronaux des ganglions de la base. Le striatum est un pilier des noyaux gris centraux. En effet, les neurones striataux reçoivent des afférences de diverses aires corticales et projettent à leur tour, principalement, vers les neurones de la substance noire et ceux du globus pallidus, d'après Gerfen and Surmeier (2011).

De nombreux travaux suggèrent que ces boucles cortico-striato-thalamo-corticales sont impliquées dans la motricité volontaire (Korchounov et al., 2010) mais également, comme nous le verrons plus tard, dans différents processus associés au traitement de la récompense. Le dysfonctionnement de ces dernières serait lié à certaines pathologies neurodégénératives, notamment les maladies de Parkinson et de Huntington.

Les projections frontales de la dopamine

Les neurones pyramidaux du cortex préfrontal des primates, humains et non-humains, constituent une cible majeure des projections dopaminergiques du mésencéphale (Elston, 2003; Goldman-Rakic, 1995; Puig and Gullledge, 2011). Ces cellules, qui peuvent représenter jusqu'à 80 % de la population neuronale totale du cortex cérébral (Artigas, 2010), recevraient sur les mêmes épines dendritiques des afférences provenant aussi bien de neurones dopaminergiques que de structures corticales excitatrices (Artigas, 2010; Elston, 2003; Goldman-Rakic, 1995). Cette architecture fonctionnelle permettrait ainsi la

Introduction Générale : Le système de récompense

modulation directe par la dopamine des réponses locales aux multiples informations afférentes et affecterait leurs projections vers plusieurs structures corticales et sous-corticales (Del Arco and Mora, 2009; Goldman-Rakic, 1995; Kienast and Heinz, 2006).

De nombreuses études ont montré une implication directe de ces projections dopaminergiques sur certains processus cognitifs de haut niveau, médiés par le cortex préfrontal. Ainsi, Brozoski et collaborateurs (1979) montre indirectement, chez le primate non-humain, qu'une réduction de la concentration en dopamine dans le cortex préfrontal affaiblirait les performances de la mémoire de travail visuo-spatiale (Brozoski et al., 1979). Dès lors, de nombreux travaux psychopharmacologiques se sont appliqués à confirmer l'influence de la dopamine mésocorticale sur la mémoire de travail (Del Arco and Mora, 2009; Floresco and Magyar, 2006; Puig and Gullledge, 2011). En outre, les résultats de protocoles menés sur le même principe ont suggéré une influence de la dopamine sur la flexibilité cognitive. En effet, l'étude de Roberts et collaborateurs (1994) conclut qu'une diminution de la concentration dopaminergique dans le cortex préfrontal diminuerait la capacité de l'animal à passer d'une opération cognitive à une autre (Roberts et al., 1994).

De plus, comme nous le verrons plus tard, le cortex frontal est une région cérébrale indispensable dans l'évaluation des options proposées lors du processus décisionnel (Grabenhorst and Rolls, 2011; Rushworth et al., 2011; Sescousse et al., 2013). Certes, il est difficile de dissocier les deux processus cognitifs précédemment mentionnés (i.e., la mémoire de travail et la flexibilité cognitive) des autres composantes de la prise de décision, tant ils en font partie intégrante. Cependant, de nombreux travaux se sont attachés à montrer l'influence de la dopamine sur certaines composantes du processus décisionnel, telles que l'impulsivité (Cardinal et al., 2004; Kim and Lee, 2011). Pour finir, le dysfonctionnement de ces processus cognitifs serait la base de nombreux troubles psychiatriques, notamment la schizophrénie, le trouble du déficit de l'attention ou encore l'abus de drogues.

II.2. Les récepteurs de la dopamine

Sans entrer dans le détail, il est possible d'exposer quelques généralités sur la biochimie de la dopamine. La réponse cellulaire induite par la dopamine dépend non seulement de la classe du récepteur membranaire auquel elle s'est fixée (Beaulieu and Gainetdinov, 2011; Sealfon and Olanow, 2000; Surmeier et al., 2007), mais également de l'affinité de celui-ci à ce neurotransmetteur (Beaulieu and Gainetdinov, 2011; Boyd and Mailman, 2012). Dans ce sens, la biologie moléculaire a mis en lumière l'existence de deux

Introduction Générale : Le système de récompense

grandes catégories de récepteurs membranaires (i.e., D1 et D2), appartenant à la famille des protéines G (i.e., « *G protein-coupled receptor* » en anglais), auxquels la dopamine peut se coupler (Beaulieu and Gainetdinov, 2011; Civelli et al., 1993; Sokoloff et al., 1992; Tritsch and Sabatini, 2012; Vallone et al., 2000). Initialement, la distinction fonctionnelle entre ces familles de récepteurs extracellulaires s'est, exclusivement, basée sur la capacité de la dopamine à moduler l'activité de l'adénylate cyclase (Spano et al., 1978). Par la suite, l'étude menée par Kebabian and Calne (1979) précisa le rôle de cette enzyme membranaire dans la régulation de la production d'un second messenger cellulaire, l'adénosine monophosphate cyclique (i.e. AMPc) (Kebabian and Calne, 1979).

Depuis sur la base de leur morphologie, leurs propriétés pharmacologiques et biochimiques, des études ont permis de distinguer plusieurs sous-familles au sein de chaque classes (i.e., D1 et D2) de récepteurs membranaires (Beaulieu and Gainetdinov, 2011). Le génie biologique a mis en évidence que cette diversité des sites cellulaires de la dopamine était non seulement liée au polymorphisme génétique, mais aussi à la biosynthèse de différentes protéines codées par le même gène (Sokoloff et al., 1993; Stice and Dagher, 2010). Ainsi, les récepteurs membranaires sensibles à la dopamine de type D1 (i.e., qui regroupe les récepteurs D1 et D5) sont essentiellement situés sur des cellules post-synaptiques et sont associés à une augmentation de la production d'AMP cyclique par stimulation de l'adénylate cyclase. Au contraire, ceux de la seconde sous-famille (i.e., composée des récepteurs membranaires D2, D3 et D4) s'expriment aussi bien au niveau des cellules pré- que postsynaptiques et induisent une inhibition de l'activité de l'adénylate cyclase (Beaulieu and Gainetdinov, 2011; Seamans and Yang, 2004; Stice and Dagher, 2010; Tritsch and Sabatini, 2012).

Des études autoradiographiques ont rapporté que les neurones sensibles à la dopamine recouvrent un vaste territoire du cerveau. De plus, dans une même région cérébrale, plusieurs types de récepteurs à la dopamine peuvent coexister dans des proportions différentes en fonction de la famille. Cette cohabitation favoriserait, ainsi, une action simultanée de ce neuromodulateur sur la cellule cible. En particulier au sein des neurones dopaminergiques de la substance noire et de l'aire tegmentale ventrale, la présence de récepteurs de type D1 et D2 suggère un rôle probable de ces protéines dans la régulation de la synthèse et la libération de dopamine (Adell and Artigas, 2004; Bourdy and Barrot, 2012).

A l'heure actuelle, il est difficile d'attribuer un rôle précis à chaque sous-famille de récepteurs à la dopamine. Cependant, des travaux récents ont tout de même mis en lumière un rôle primordial des récepteurs D1, D2 et, dans une moindre mesure, D3 dans les

Introduction Générale : Le système de récompense

processus cognitifs de haut niveau ; en particulier ceux liés à la récompense et l'apprentissage (Beaulieu and Gainetdinov, 2011; Gerfen and Surmeier, 2011). Notamment, les récepteurs membranaires D1 et D2 sembleraient être impliqués dans l'apprentissage et la mémoire de travail (Beaulieu and Gainetdinov, 2011; Goldman-Rakic et al., 2004; Takahashi et al., 2012; Xu et al., 2009). En effet, une stimulation ou une inhibition excessive des récepteurs dopaminergique D1 diminue les performances de la mémoire de travail (Goldman-Rakic, 1996).

Les neurones dopaminergiques sont donc en relation étroite avec de nombreuses régions cérébrales. En effet, la dopamine apparaît donc comme un messager indispensable au transfert des informations entre les différentes structures cérébrales associées au traitement des afférences environnementales. De ce fait, cette architecture cérébrale de projections diffuses permettrait de coordonner les réponses de nombreux processus cognitifs de hauts niveaux et plus particulièrement ceux associés à la récompense.

III. Neuroanatomie du système de récompense

Comme nous l'avons vu précédemment, l'engagement vers un but est un processus exécutif complexe faisant intervenir une multitude de composantes aussi bien cognitives, psychologiques, qu'émotionnelles. Cette diversité reflète, à elle seule, l'importante variété des structures cérébrales impliquées lors du processus décisionnel.

III.1. Mise en évidence du système de récompense

Les expériences d'autostimulation menées par Olds et Milner dans les années 1950, ont été les premières à mettre en évidence des régions cérébrales engagées dans le traitement spécifique de la récompense (Olds and Milner, 1954). Pour cette étude, Olds supposa qu'une stimulation électrique, à l'aide d'électrodes implantées, dans un centre supposé de la vigilance pouvait amener un rat à éviter certaines régions de son enclos. Son hypothèse de travail fut validée expérimentalement sur tous les rats de la cohorte excepté un. Celui-ci, au contraire des autres, revenait systématiquement sur les lieux associés aux stimulations électriques. C'est pourquoi dans un premier temps, James Olds suggéra que ce rat était moins sensible à la douleur par rapport à ses congénères, il augmenta alors l'intensité des stimulations électriques. Mais, plus les chocs étaient intenses et plus l'animal revenait rapidement à l'endroit où ils étaient administrés, afin d'en recevoir un autre plus

Introduction Générale : Le système de récompense

puissant. Le rat avait développé un comportement compulsif, ce qui pouvait apparaître contradictoire, au vu des stimuli utilisés.

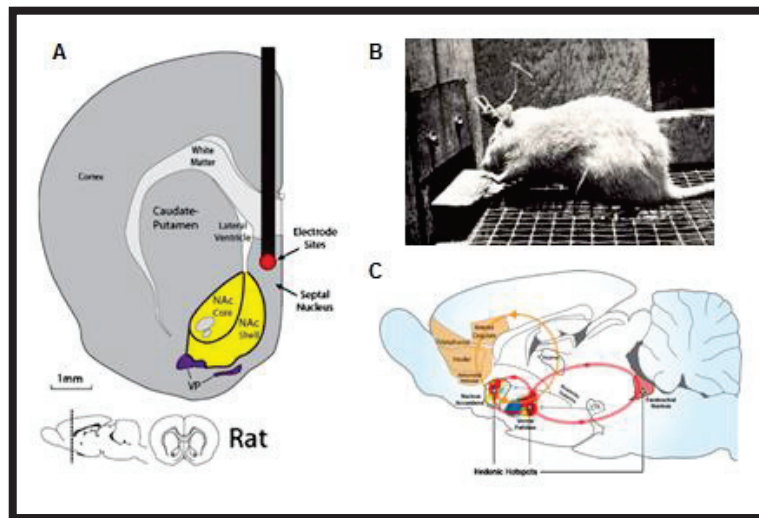


Figure 6 : Brain Stimulation Reward (i.e., BSR). (A) Représentation schématique du site d'implantation de l'électrode dans l'aire septale chez le rat. La stimulation électrique de cette région est fréquemment associée à une impression subjective de plaisir (extrait de Berridge and Kringelbach (2008)). (B) Les résultats de la seconde expérience de James Olds montrèrent que les rats implantés dans la région septale développaient rapidement un comportement compulsif. (C) Schématisation et interconnexions des différents centres cérébraux à l'origine des récompenses, chez le rat, d'après Berridge et al. (2009).

Ce n'est qu'après vérification anatomique, suite à la dissection de l'animal en question, que James Olds s'aperçut que l'électrode n'était pas implantée dans la région initialement prévue (**Figure 6.A**), mais dans l'aire septale (Milner, 1991). Par la suite, afin de conforter ses observations, le chercheur systématisa son expérience en implantant des rats dans cette même région, qu'il plaça ensuite dans une cage dans laquelle les animaux pouvaient s'auto-administrer des chocs électriques en appuyant sur un levier. Les résultats de cette seconde expérience montrèrent, non seulement que les rats apprenaient très vite à appuyer sur le levier afin d'obtenir une décharge (**Figure 6.B**), mais également qu'ils développaient un comportement compulsif, allant jusqu'à se priver de nourriture et de sommeil, afin d'assouvir leurs pulsions (Olds and Milner, 1954). La notion de centre du plaisir et le concept de « *brain stimulation reward* » (i.e., BSR) étaient nées (**Figure 6**).

Cette première découverte d'une région cérébrale liée à la composante émotionnelle du système de récompense a été le point de départ de nombreuses études pharmacologiques. Menées essentiellement chez l'animal, elles ont permis d'étendre ce réseau à de nombreux autres régions cérébrales telles que le noyau accumbens (Berridge et al., 2009; Carlezon and Thomas, 2009; Peciña and Berridge, 2005; Smith et al., 2010b), caudé (Carr and White, 1983), l'aire tegmentale ventrale et le cortex préfrontal médian (Phillips and Fibiger, 1978) (**Figure 6.C**). De ces travaux, une architecture anatomique, fonctionnelle et neurobiologique du système de récompense a pu être mise en évidence.

Introduction Générale : Le système de récompense

III.2. Fonctions du système de récompense

Le système de récompense est un réseau neuronal fonctionnel et organisationnel complexe, situé le long du faisceau médian du télencéphale (i.e., « *Median Forebrain Bundle* » ou MFB en anglais) et prenant naissance dans le mésencéphale, plus particulièrement au niveau des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale et de la substance noire (Olds and Fobes, 1981). Comme nous l'avons vu auparavant, le système de récompense est constitué de trois composantes psychologiques, chacune médiée au niveau neurobiologique par un réseau neuronal partiellement spécifique. Il est cependant, très difficile de différencier les corrélats neuronaux associés à chaque composante, car un renforçateur agit simultanément sur toutes en même temps (Schultz, 2007).

La composante émotionnelle, pour l'apprécier

Apprécier une récompense n'est pas une émotion triviale (Berridge and Kringelbach, 2008; Frijda, 2007). En effet, le plaisir ressenti lors de l'obtention d'un stimulus récompensant est lié à l'activité cérébrale induite dans des régions spécifiquement associées à la composante émotionnelle du système de récompense. Cette notion de plaisir, qui peut être aussi bien consciente qu'inconsciente, fait partie du registre des émotions qui en compte d'autres moins plaisantes telles que la peur, la peine, le dégoût par exemple.

Il existe de nombreux stimuli pouvant induire une émotion. Néanmoins, certains sont plus efficaces que d'autres car indispensables à la survie ou la procréation ; c'est entre autres le cas de la nourriture et de la sexualité (Berridge and Kringelbach, 2008; Cabanac, 2010; Darwin, 1998; Kringelbach and Berridge, 2010; Rolls, 2005).

Au niveau cérébral, il est important de noter que les structures liées à la composante émotionnelle sont phylogénétiquement communes à de nombreuses espèces animales, tout particulièrement chez les mammifères (**Figure 7**). Cette ressemblance inter-espèces pourrait souligner une signature neuronale commune à l'intégration des émotions liées à la récompense. Ceci confère une base de travail intéressante pour comprendre les circuits de la récompense chez l'Homme (Barrett et al., 2007a, 2007b; Berridge and Kringelbach, 2008; Gilbert and Wilson, 2007). Les différentes études menées jusqu'à présent ont permis de dissocier deux types de réseaux neuronaux impliqués dans le traitement d'un stimulus attrayant (Berridge and Kringelbach, 2008; Berridge et al., 2009; Richard et al., 2012; Smith et al., 2010b). En effet, si certaines régions peuvent aussi bien coder et induire une réponse

Introduction Générale : Le système de récompense

émotionnelle face au stimulus, d'autres ne vont pas réellement produire une sensation même de plaisir mais permettre tout de même une évaluation de la récompense qui éventuellement entrainera une modification du comportement.

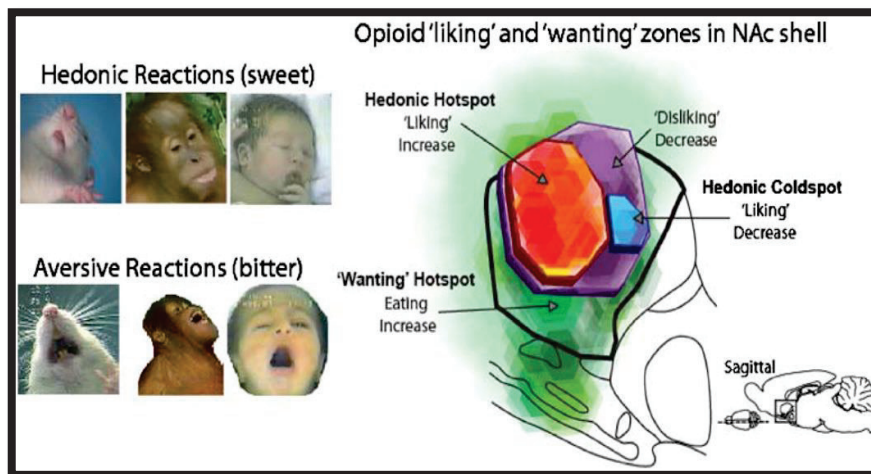


Figure 7 : Illustration représentant les centres de la composante émotionnelle du système de récompense dans le noyau accumbens (i.e., NAcc). Des micro-injections d'un agoniste opiacé (e.g., μ -opioïd) dans des régions distinctes du NAcc, induit une réponse d'une des composantes du système de récompense. Vert : dans la capsule médiale, la stimulation par un agoniste opioïde induit l'activation de la composante motivationnelle lors de la présentation de nourriture. Orange/rouge : la même stimulation dans cette région induit une activation de la composante émotionnelle. Bleu : la stimulation par l'agoniste opiacé, provoque la suppression du sentiment d'envie lié au sucre. Tandis que dans la région violette, elle induit un sentiment aversif envers la quinine. D'après Berridge et al. (2009) et Smith et al. (2010) basée sur les résultats de Pecifã and Berridge (2005).

Les réseaux du traitement de la récompense (i.e., « code-but-not-cause system »)

Une phase indispensable du processus décisionnel est l'évaluation du potentiel attractif d'un stimulus. En effet, il est primordial de déterminer si la récompense envisagée va être à la hauteur de nos attentes. D'autant plus que cette étape est capitale car de nombreuses autres composantes de la prise de décision en sont tributaires : les phénomènes d'apprentissage et la motivation par exemple.

Les premières preuves de l'implication du cortex frontal dans l'évaluation des récompenses primaires sont à mettre à l'actif des études d'électrophysiologie menées chez les primates non-humains. Dans son étude, Edmund Rolls (1989) montre que l'activité des neurones du cortex orbito-frontal (i.e., OFC) est fortement modulée par les besoins nutritionnels chez le singe (Rolls et al., 1989). En outre, Tremblay et Schultz (1999) ont rapporté que l'activité dans cette même région était fortement liée aux préférences de l'animal. Le paradigme expérimental ayant débouché à cette conclusion était basé sur l'obtention d'un des trois types de jus de fruits d'appétence croissante A, B, C (i.e., $A > B > C$) pour les singes. Plus précisément, au cours d'une même séquence, seulement deux des trois récompenses (i.e., 3 combinaisons possibles) étaient potentiellement délivrées. Ainsi

Introduction Générale : Le système de récompense

lors d'un essai type, une première étape consistait à présenter à l'animal la récompense (i.e., jus de fruit) pour laquelle il devait travailler. Si l'animal réussissait la tâche, le jus de fruit promis lui était délivré après une phase d'anticipation.

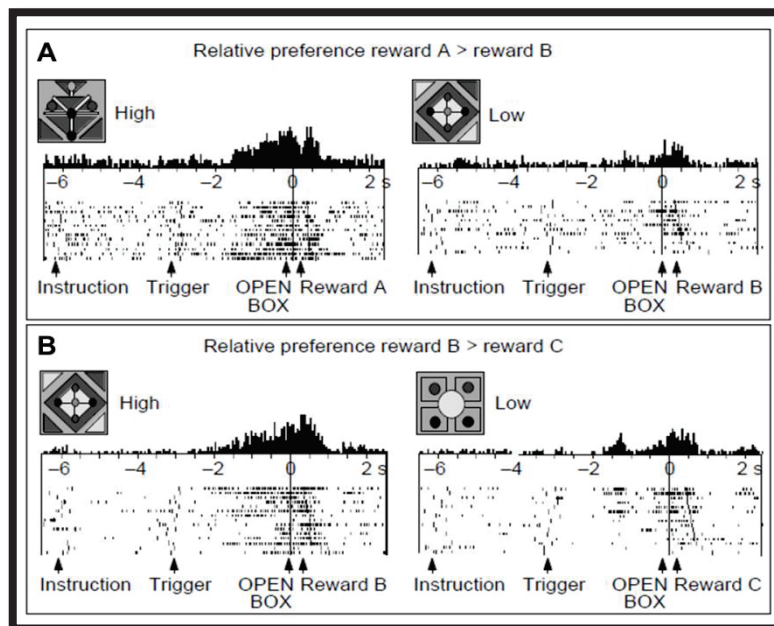


Figure 8 : Mise en évidence d'une échelle de préférence des récompenses dans le cortex orbito-frontal chez le primate.

L'activité dans les neurones du cortex orbito-frontal augmente lors de la phase d'anticipation de la récompense la plus attrayante en fonction du contexte. **(A)** Si dans la première séquence la récompense A était plus attrayante que la B, l'activité dans l'OFC était plus importante lors de la phase d'anticipation de A (i.e., par rapport à celle de B). **(B)** Au contraire, si dans une deuxième séquence la récompense B était plus attrayante que C (graphique du bas), alors lors de la phase d'anticipation de B les neurones de l'OFC activaient plus (i.e., par rapport à celle de C), extrait de Tremblay and Schultz (1999).

Les résultats montrèrent que lors des phases d'anticipation et de réception de la récompense la plus attrayante l'activité augmentait dans les neurones du cortex orbito-frontal (**Figure 8**). En d'autres termes, lors des séquences A/B les neurones de l'OFC répondaient plus à la récompense A qu'à la B lors des phases d'anticipation et de réception (e.g, de la même façon lors des séquences B/C, les neurones de l'OFC répondaient plus à la récompense B qu'à la C). Ce résultat montre que non seulement les neurones du cortex orbito-frontal sont capables de différencier les récompenses, mais qu'ils seraient également capable de leur attribuer une valeur subjective⁵ (Tremblay and Schultz, 1999). Néanmoins, cette étude ne montre pas une réelle implication de l'OFC dans le processus décisionnel, mais lors de la réception et l'anticipation de récompense attrayante.

Par la suite, de nombreux travaux ont suggéré que ce processus d'évaluation de la récompense primaire était une étape importante dans la prise de décision chez les mammifères (Roesch et al., 2007; Wallis, 2007; Wallis and Miller, 2003). Plus intéressant, Padoa-Schioppa and Assad (2006) montrèrent qu'il est possible de quantifier les préférences relatives d'une récompense (i.e., A par rapport à une récompense B) d'un agent grâce à son

⁵ La valeur subjective est la valeur attribuée par un individu en fonction de ses besoins et attentes personnels.

Introduction Générale : Le système de récompense

comportement pendant l'expérience (**Figure 9.A**) et que ces préférences sont codées en terme d'intensité d'activité au sein des neurones du cortex orbito-frontal (**Figure 9.B**) lors de la prise de décision (Padoa-Schioppa and Assad, 2006).

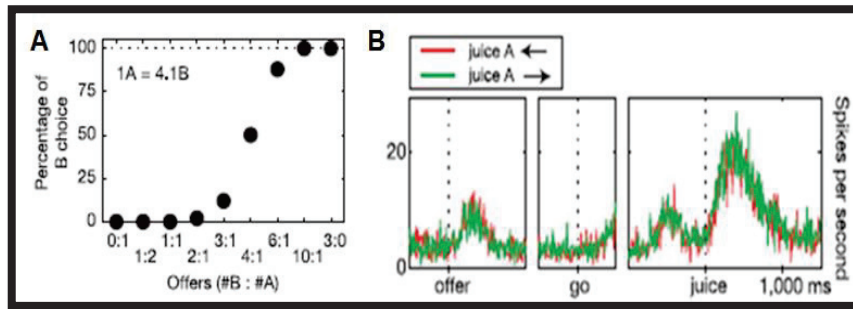


Figure 9 : Traitement de la valeur subjective dans le cortex orbito-frontal chez le primate. (A) Taux d'acceptation d'un singe pour la récompense B en fonction des offres. De ce comportement est extraite une valeur subjective de préférence entre la récompense A et la B. **(B)** Traitement de la valeur subjective de la récompense la plus attrayante (i.e., jus de fruit A) dans un neurone du cortex orbito-frontal. L'activité dans ce neurone est proportionnelle à la valeur subjective attribuée par l'agent à la récompense, extrait de Padoa-Schioppa and Assad (2006).

Pris ensemble, ces résultats montrent que la comparaison des différentes issues se ferait grâce à une échelle relative commune qui procure un avantage cognitif non négligeable, en terme de coût et de gestion (Grabenhorst and Rolls, 2011; Levy and Glimcher, 2012; Mainen and Kepecs, 2009; Sanfey and Chang, 2008). Par ailleurs, l'OFC aurait un rôle central dans l'intégration des différentes variables caractéristiques des options proposées (nature de la récompense, probabilité d'obtention, appétence et besoins), étape primordiale lors du processus décisionnel (Hutcherson et al., 2012; Mainen and Kepecs, 2009; Prévost et al., 2010; Wallis, 2007).

Chez les primates les plus évolués, il est possible de dénombrer d'autres types de récompenses, non nécessaires à la survie de l'espèce ou plus abstraites, qui font elles aussi intervenir la composante émotionnelle du système de récompense ; l'argent, les interactions sociales, l'amitié, la culture par exemple. Chez l'Homme, les études de neuroimagerie ont mis en lumière une ségrégation régionale dans le cortex orbito-frontal lors du traitement des renforçateurs secondaires et primaires (Grabenhorst and Rolls, 2011; Monosov and Hikosaka, 2012; Sescousse et al., 2010, 2013; Smith et al., 2010a). Ainsi, Sescousse et collaborateurs (2010) mettent en évidence non seulement un réseau commun de l'évaluation, mais aussi une dissociation antéro/postérieure, lors du traitement de deux récompenses de natures différentes (**Figure 10**). Plus précisément, les résultats de cette expérience montrent que la région postérieure du cortex orbito-frontal était plus activée lors de la réception de récompenses primaires (i.e., des images érotiques). Alors que la région plus antérieure de l'OFC avait, quant à elle, son activité augmentée lors du traitement de récompenses secondaires (i.e., argent). Cette ségrégation régionale du traitement des

Introduction Générale : Le système de récompense

renforceurs en fonction de leur nature pourrait être le résultat de l'évolution phylogénétique du néocortex frontal (Sescousse et al., 2010).

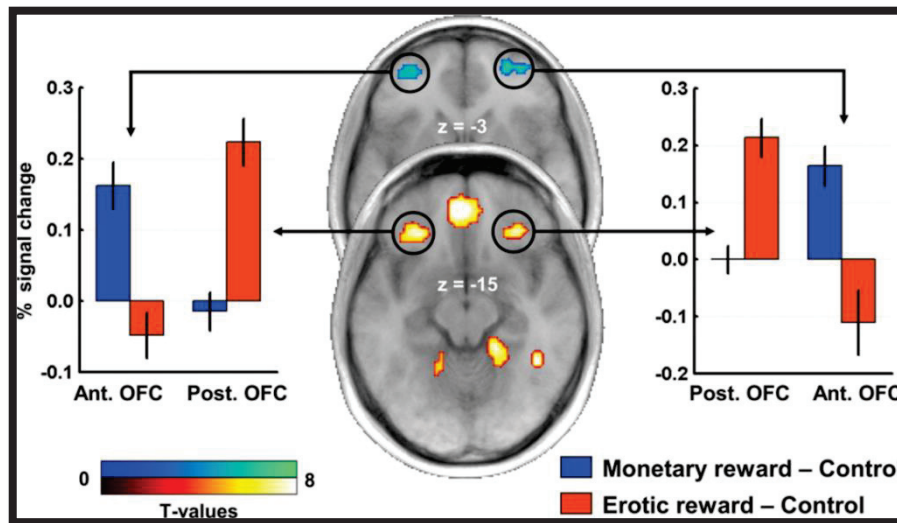


Figure 10 : Dissociation fonctionnelle antéro/postérieure lors de l'évaluation de récompense de nature différentes. Dans son étude, Sescousse et collaborateurs (2010) montrent une double dissociation entre récompense monétaire/érotique et le cortex orbito-frontal antéro/postérieur lors du traitement de récompenses de nature différente. Les structures néocorticales les plus phylogénétiquement récentes seraient impliquées dans l'évaluation des récompenses secondaires (i.e., argent), tandis que les structures postérieures seraient quant à elles impliquées dans l'évaluation des récompenses primaires (i.e., images érotiques), extrait de Sescousse et al. (2010).

Le cortex orbito-frontal permettrait donc une évaluation des renforceurs à plusieurs moments clés du processus décisionnel. En effet, pendant la prise de décision, il est primordial de faire une inférence sur la récompense afin de déterminer la meilleure stratégie pour l'obtenir. Il est tout aussi important d'évaluer les conséquences sur l'organisme, ainsi que sur l'environnement, après avoir obtenu la récompense promise.

En outre, il est important de noter qu'il existe un réseau commun lié au traitement de la valeur subjective de la récompense (Chib et al., 2009; Levy and Glimcher, 2012; Lin et al., 2012), mais aussi une régionalisation cérébrale en fonction de la nature du stimulus (Grabenhorst and Rolls, 2011; Sescousse et al., 2010). Cette ségrégation lors du traitement spécifique des récompenses serait ainsi liée à l'acquisition de compétences cognitives plus complexes, acquises au cours de l'évolution phylogénétique.

Les réseaux générateurs de l'émotion (i.e., « Hedonic hotspot network »)

La découverte de James Olds (1954) d'un comportement compulsif suite à la stimulation électrique de l'aire tegmentale ventrale (i.e., ATV) a permis de mettre en évidence l'existence d'un système neuronal dédié à la génération, le traitement et la maintenance des récompenses. Pourtant, des travaux plus récents ont suggéré que l'ATV n'était pas, à proprement parlé, un centre neuronal générateur d'émotions. En effet, de nombreuses études ont révélé que cette structure serait impliquée dans l'intégration des

Introduction Générale : Le système de récompense

stimuli. Plus précisément, des expériences électrophysiologiques, menées sur des modèles animaux, ont rapporté que cette région cérébrale était engagée dans l'intégration des renforçateurs aussi bien aversifs que récompensants (Budygin et al., 2012; Matsumoto and Hikosaka, 2009; Wang and Tsien, 2011). Ainsi, une stimulation régionale précise de l'aire tegmentale ventrale permettrait d'encoder la valence de la récompense et ainsi induire une décharge dopaminergique caractéristique vers les principaux réseaux générateurs de l'émotion (**Figure 11**) (Cohen et al., 2012).

Plus spécifiquement, la plupart des centres, communément décrits comme ayant un rôle dans les manifestations physiques et cognitives des émotions, ont été mis en évidence grâce à des micro-injections pharmacologiques ou des lésions cérébrales focalisées chez des modèles animaux (**Figure 7**). En effet, les techniques de neuroimagerie structurale permettent difficilement de discriminer précisément ces régions et ce à cause de la résolution spatiale trop faible.

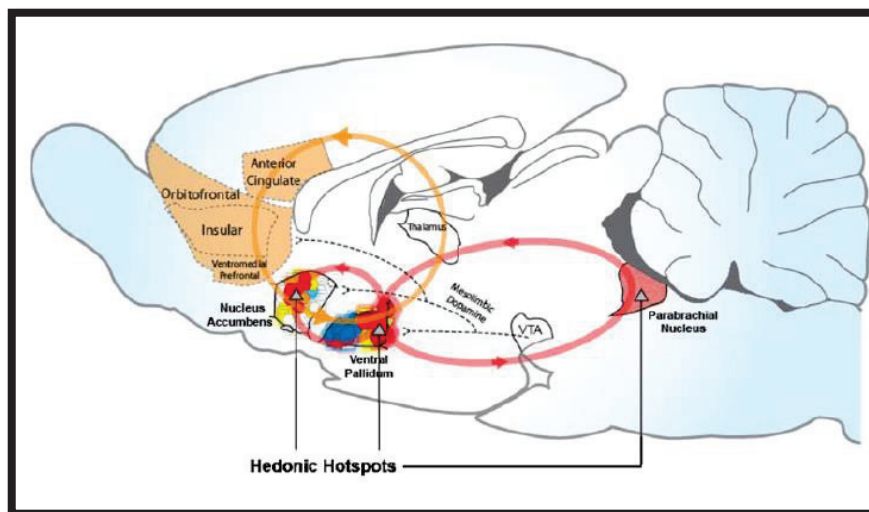


Figure 11 : Schéma de principe des générateurs et voies émotionnelles, chez le rat. Les réseaux générateurs qui induisent une manifestation physique et cognitive de l'émotion associée à une récompense se situent dans le noyau accumbens, le pallidum ventral et le noyau parabrachial du tronc cérébral, extrait de Berridge and Kringelbach (2008).

De manière schématique, l'origine neurobiologique de la génération et la maintenance des états émotionnels liés à l'obtention d'une récompense peut être imputée à deux classes de neurotransmetteurs ; les composées opioïdiques et dopaminergiques (Leknes and Tracey, 2008). De nombreuses études fonctionnelles ont montré qu'il existerait une interaction complexe entre la sécrétion endogène de dopamine et celle d'opiacé (Khachaturian and Watson, 1982; King et al., 2001; Roth-Deri et al., 2003; Zubieta et al., 2003). C'est pourquoi, il est difficile de différencier la participation relative de chaque classe de composé dans la manifestation physique et cognitive des émotions. Cependant, une

Introduction Générale : Le système de récompense

stimulation localisée des récepteurs opiacés (i.e., classe μ) par du DAMGO⁶ dans le quadrant rostro-dorsal de la capsule du noyau accumbens (**Figure 7**) ou dans la région la plus postérieure du pallidum ventral, double les manifestations physiques du plaisir (i.e., par rapport à la dopamine) chez la souris (Berridge and Kringelbach, 2013; Smith et al., 2011a) et le rat (Smith and Berridge, 2005). Tandis qu'une stimulation avec la même dose dans une autre région de ces structures sous-corticales, n'induit pas la même réponse émotionnelle voire provoque une réaction de dégoût si l'injection est faite dans la région antérieure du pallidum ventral. Ces résultats montrent une délimitation anatomique très précise des sous-régions dans les ganglions de la base, liées à la sensation de plaisir.

Au niveau fonctionnel, il semblerait que ces deux sous-régions (i.e., la région antérieure du pallidum et postérieure du noyau accumbens) interagissent mutuellement (Smith and Berridge, 2007; Smith et al., 2011a). En effet, une étude menée par Smith et Berridge (2007) montre que la stimulation spécifique des récepteurs opiacés de l'une des deux régions responsables de la sensation de plaisir (i.e., noyau accumbens ou le pallidum ventral) induit une décharge neuronale synchrone dans les deux structures. De plus, l'inhibition de l'une de ces sous-régions empêche non seulement la décharge neuronale de l'autre, mais également la sensation même de plaisir (Smith and Berridge, 2007). Il est important de noter qu'une destruction complète des cellules du pallidum ventral abolit toutes les manifestations physiques et cognitives du plaisir (Cromwell and Berridge, 1993). Ces résultats confirment l'hypothèse d'un circuit neuronal fermé entre ses deux sous-structures, permettant la génération et la régulation des manifestations physiques et cognitives des émotions (Berridge and Kringelbach, 2013). Finalement, ces données montrent une régionalisation précise des fonctions hédoniques dans les noyaux gris centraux, mais aussi une influence importante de la concentration des neurotransmetteurs dans ces sous-structures.

De nombreuses théories ont longtemps laissé penser que l'amygdale avait un rôle exclusivement dans le traitement des stimuli aversifs⁷. En effet, de précédentes études ont suggéré que cette structure cérébrale était responsable du comportement instinctif d'évitement qui préviendrait l'individu d'une situation dangereuse ou émotionnellement déplaisante et ce dans le but d'assurer sa survie et son bien-être (LeDoux, 2003; Lieberman, 2007; Mason et al., 2006; Murray, 2007). Ces hypothèses sont soutenues par de nombreux travaux menés chez des primates non-humains montrant qu'une lésion localisée de

⁶ Le DAMGO (i.e., [D-Ala2, N-MePhe4, Gly-ol]-enkephaline) est un agoniste opioïde de synthèse, avec une forte affinité aux récepteurs opiacés de classe μ .

⁷ Il est important de noter qu'il est aussi possible d'induire une sensation de peur en stimulant la région médiale de la capsule du noyau accumbens.

Introduction Générale : Le système de récompense

l'amygdale entraîne une diminution de la réponse émotionnelle, lors de la présentation de stimuli aversifs (Izquierdo and Murray, 2007; Rhodes et al., 2012). Par la suite, ses compétences ont été élargies, en lui attribuant un rôle plus important dans le traitement des renforçateurs quels que soient leurs valences (Adolphs, 2010; Pessoa, 2010a). En effet, Paton et collaborateurs (2006) montrent que certains neurones, principalement ceux situés dans la région basolatérale de l'amygdale, seraient impliqués dans le traitement de la valeur positive des renforçateurs (Paton et al., 2006), confirmant les conclusions de précédentes investigations (Nishijo et al., 1988; Sugase-Miyamoto and Richmond, 2005). Ainsi, ces résultats suggèrent que l'amygdale a un rôle moins exclusif dans les comportements animaux et remettent en cause l'hypothèse selon laquelle cette structure n'est pas exclusivement impliquée dans les comportements aversifs ou d'évitement.

Ainsi, il n'existerait pas de structures cérébrales spécifiquement dédiées à la génération de la manifestation physique et cognitive d'un état émotionnel. Les réseaux neuronaux liés à ces comportements seraient enchevêtrés et régionalisés dans des structures, essentiellement sous corticales.

La composante cognitive, pour apprendre

L'apprentissage, qui permet l'association entre le stimulus (i.e., renforçateur ou récompense) et la réaction émotionnelle ou comportementale, est un processus indispensable à la prise de décision. (Garrison et al., 2013). De nombreuses études comportementales ont suggéré que l'apprentissage par association (i.e., par renforcement) se base essentiellement sur l'erreur de prédiction⁸ et non sur la récompense elle-même (Bush and Mosteller, 1951; Mackintosh, 1975; Pearce and Hall, 1980; Rescorla and Wagner, 1972).

Au niveau cérébral, les premiers travaux d'électrophysiologies suggéraient une relation directe entre l'erreur de prédiction et la décharge des neurones dopaminergiques du mésencéphale, lors de la prédiction et la délivrance d'une récompense (Montague et al., 1996; Schultz et al., 1997).

Plus précisément, une étude menée chez le singe par Schultz et collaborateurs (1997) rapportent, dans un premier temps, une augmentation d'activité des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale et de la substance noire lors de la réception d'une récompense inattendue (**Figure 12.A**). Dans un second temps, les auteurs constatèrent

⁸ L'erreur de prédiction est un concept qui se définit comme la différence entre la récompense reçue et celle attendue.

Introduction Générale : Le système de récompense

qu'une activité similaire, courte et phasique, était observable au moment du stimulus prédictif lorsque celui-ci précédait la récompense (**Figure 12.B**). Ce transfert temporel de l'activité neuronale, lors de la présentation d'un stimulus conditionné, concorde avec les résultats comportementaux observés par Yvan P. Pavlov (1927). En effet, lors d'un apprentissage associatif la réaction comportementale se produit non plus lors de l'obtention du renforçateur, mais au moment de la présentation du stimulus qui le précède. Cette décharge neuronale pourrait ainsi être définie comme un signal de prédiction sur les événements qui vont suivre. Par ailleurs, les auteurs observaient une baisse de l'activité des neurones dopaminergiques, au moment où la récompense aurait dû être délivrée. Et ce, même si une activité courte et phasique était présente lors de la présentation du stimulus prédictif (**Figure 12.C**). Grâce à cette expérience, Schultz et collaborateurs permettent de poser les premières bases caractéristiques de l'erreur de prédiction (Schultz et al., 1997).

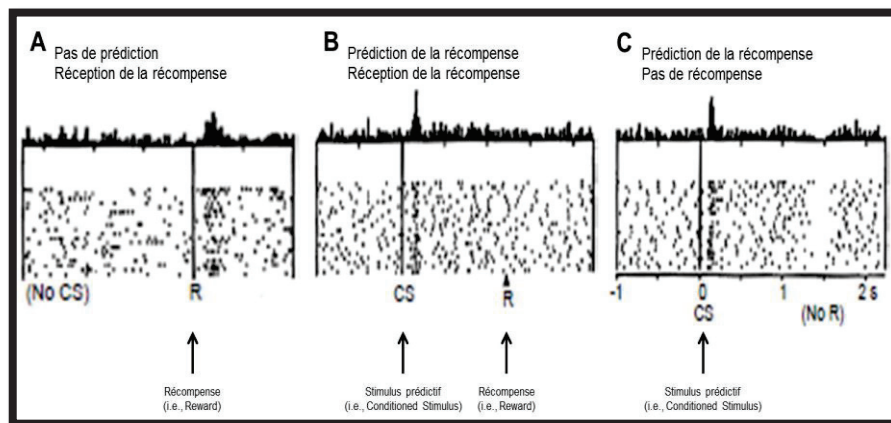


Figure 12 : Mise en évidence de l'erreur de prédiction dans un neurone dopaminergique du mésencéphale. Lors d'un apprentissage par association, il existe un transfert de la récompense vers le stimulus qui la prédit (**A**) Avant l'apprentissage, lors de la réception d'une récompense (i.e., reward) inattendue les auteurs observaient une activité courte et phasique liée à l'erreur de prédiction. (**B**) Suite à l'apprentissage, cette activité s'observait lors de la présentation du stimulus prédictif (i.e., conditioned stimulus) et non plus lors de la réception de la récompense (i.e., reward). (**C**) Finalement, si la récompense n'était pas délivrée (i.e., no reward), au moment prévu de la réception une diminution de l'activité neuronale était observée, d'après Schultz et al. (1997).

Par la suite, ces résultats ont été répliqués par de nombreuses études ayant soutenu un rôle essentiel des neurones dopaminergiques dans l'apprentissage de l'association entre stimuli et récompense (Bissonette et al., 2013a; Fiorillo et al., 2003, 2013; Matsumoto and Hikosaka, 2009; Nakahara and Hikosaka, 2012). En outre, l'activité des neurones dopaminergiques codant l'erreur de prédiction serait fortement modulée par la probabilité d'obtention (Fiorillo et al., 2003), l'intensité de la récompense attendue (Enomoto et al., 2011; Park et al., 2012; Tobler et al., 2005) et tiendrait compte des essais précédents (Nakahara et al., 2004) ainsi que de la motivation à l'obtenir (Morris et al., 2006; Pasquereau and Turner, 2013; Roesch et al., 2007). Tous ces travaux ont mis en évidence un signal généré par les neurones dopaminergiques des structures du mésencéphale, cependant sans

Introduction Générale : Le système de récompense

pour autant mettre en évidence les réseaux neuronaux impliqués dans le traitement de ce signal.

Partant de ce postulat, de nombreuses équipes ont constaté que lors d'un apprentissage passif (i.e., classique) l'augmentation d'activité neuronale dans le striatum ventral était corrélée à celle de l'aire tegmentale et de la substance noire au moment du stimulus prédictif et de la réception de la récompense (Apicella et al., 2011; Bissonette et al., 2013a; Day et al., 2006, 2007; Kimura and Matsumoto, 1997; Lohrenz et al., 2007). Chez l'Homme, l'hypothèse selon laquelle l'intensité du signal neuronal est une fonction de la magnitude de l'erreur de prédiction a conduit au développement d'un grand nombre de modèles computationnels⁹, ces derniers cherchant à expliquer et guider l'apprentissage dirigé vers un but et la prise de décision. Ces algorithmes ont ainsi permis de mettre en évidence les réseaux neuronaux impliqués dans le traitement de ce signal (Garrison et al., 2013). En outre, même si la définition de ces modèles reste sujet à débat (Garrison et al., 2013; Liljeholm and O'Doherty, 2012), de récentes études de neuroimagerie ont suggéré une régionalisation du traitement de l'erreur de prédiction dans le striatum, en fonction de la procédure d'apprentissage (i.e., classique ou opérant) (Delgado et al., 2005; Finger et al., 2008; Haruno et al., 2004; Lohrenz et al., 2007; van der Meer and Redish, 2011; O'Doherty et al., 2004).

En ce sens, Lohrenz et collaborateurs (2007), à l'aide d'un jeu économique durant lequel les candidats devaient faire des placements financiers afin de faire fructifier de l'argent, montrent une dissociation striatale lors du traitement de l'erreur de prédiction (**Figure 13**). Plus précisément, suite à leur investissement et à leur prédiction sur l'évolution du marché boursier, les données d'imagerie fonctionnelle montraient une augmentation de l'activité cérébrale dans le striatum (i.e., corrélée à l'erreur de prédiction), au moment de la présentation du résultat de la transaction (i.e., perte ou gain). Dès lors, les auteurs suggèrent que deux signaux d'erreur de prédiction sont générés, le premier lié à un apprentissage par différence temporelle (i.e., « *TD learning* »), le second définit comme l'erreur fictive (i.e., « *fictive error* »). Cette dernière pouvant être assimilée à un raisonnement contrefactuel durant lequel le sujet modifie de façon mentale l'issue d'un évènement. En d'autres termes, le candidat redéfinit sa stratégie afin d'en améliorer l'issue finale (Lohrenz et al., 2007). Les auteurs proposent que l'erreur fictive, qui influençait la prise de décision sur l'investissement qui suivait, était liée à une erreur de prédiction générée lors d'un apprentissage opérant. Ces résultats consolident donc l'hypothèse, soutenue par d'autres études, d'une dissociation striatale lors du traitement de l'erreur de prédiction en fonction de la procédure d'apprentissage (Garrison et al., 2013).

⁹ Les neurosciences computationnelles visent à développer des algorithmes en intelligence artificielle pour mieux comprendre les interactions complexes entre l'architecture fonctionnelle du cerveau et l'environnement.

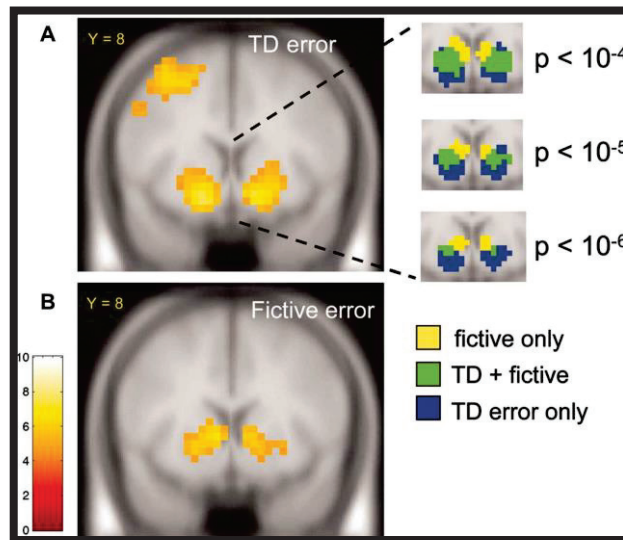


Figure 13 : Dissociation striatale du traitement de l'erreur de prédiction en fonction du mode d'apprentissage. La régression linéaire montre que l'activité striatale était corrélée dans la région (A) ventrale avec l'erreur de prédiction lors d'un apprentissage par différence temporelle (i.e. « *TD learning* » en anglais), (B) dorsale avec l'erreur fictive lors d'un apprentissage instrumental d'après Lohrenz et al. (2007).

Certaines études vont plus loin en définissant une cartographie fonctionnelle des structures constitutif du striatum, attribuant à chaque étape du processus d'apprentissage un territoire précis (Cooper et al., 2012; Liljeholm and O'Doherty, 2012; Lohrenz et al., 2007; Yin et al., 2004, 2005). Toutefois, les hypothèses proposant une interaction fonctionnelle entre les deux principales régions du striatum (i.e., ventrale et dorsale) restent toujours ouvertes au débat (Balleine et al., 2009; Garrison et al., 2013; Liljeholm and O'Doherty, 2012; van der Meer and Redish, 2011).

Même si actuellement, les principaux modèles computationnels qui ont permis chez l'Homme de définir le striatum comme un pivot dans les processus d'apprentissage peuvent apparaître simpliste dans leur formulation¹⁰. De nombreux travaux d'électrophysiologie soutiennent tout de même l'hypothèse selon laquelle le striatum a un rôle central dans le traitement de l'erreur de prédiction et l'apprentissage des conséquences, processus qui permettent l'optimisation des décisions futures (Apicella et al., 2011; Asaad and Eskandar, 2011; Oyama et al., 2010; Stalnaker et al., 2012).

La composante motivationnelle, pour obtenir la récompense

Le concept de saillance incitatrice (i.e., « *incentive salience* » en anglais) définit la motivation comme un processus généré par le circuit mésolimbique qui, par représentation mentale, associe un stimulus à une récompense (Berridge, 2009; Robinson and Berridge,

¹⁰ Certains auteurs critiquent la simplicité des modèles en justifiant que la stratégie déployée par les animaux lors du processus décisionnel ne se résume pas forcément à une simple attente (van der Meer and Redish, 2011). En effet, les algorithmes d'apprentissage considèrent l'apprentissage par l'individu à partir de son interaction directe avec l'environnement au cours du temps, sans reposer sur un système de supervision supplémentaire ou sur un modèle complet de l'environnement.

Introduction Générale : Le système de récompense

1993). Plus précisément, les réseaux neuronaux de la composante émotionnelle et motivationnelle sont, pour l'essentiel, anatomiquement très proches et fonctionnellement étroitement liés. En effet, les premières études associant la région latérale de l'hypothalamus au processus motivationnel ne permettaient pas de dissocier les structures cérébrales liées à ses deux composantes. Et pour cause, les rats dont les cellules hypothalamiques étaient lésées perdaient non seulement la motivation à s'alimenter mais aussi témoignaient d'un comportement d'évitement face à des stimuli décrits comme récompensants auparavant (Morgane, 1961; Schallert and Whishaw, 1978; Stellar et al., 1979; Teitelbaum and Epstein, 1962). Par la suite, de nombreuses équipes pointèrent du doigt l'étendue de la lyse cellulaire comme facteur confondant, pour expliquer ce manque de spécificité dans le comportement. En effet, le tissu lésionnel recouvrait aussi bien la région latérale de l'hypothalamus qu'une partie du pallidum ventral (Cromwell and Berridge, 1993; Richard et al., 2012).

Même si les résultats n'étaient pas probants, ils permettaient tout de même d'entrevoir une première base de travail sur l'implication de l'hypothalamus dans le processus motivationnel. Les premiers travaux d'électrophysiologie menés spécifiquement sur la région latérale de l'hypothalamus ne permettaient pas réellement de déterminer si la stimulation augmentait la valence d'une récompense ou déclenchait un vrai comportement d'approche (Berridge et al., 2010; Valenstein et al., 1970). Néanmoins, l'étude menée par Berridge et Valenstein (1991) montrait qu'une stimulation électrique spécifique de la région latérale de l'hypothalamus (**Figure 14.A**) augmentait de façon excessive l'appétence des rats pour la récompense ; mais surtout n'induisait pas de manifestations physiques et cognitives caractéristiques d'une réponse émotionnelle (Berridge and Valenstein, 1991; Berridge et al., 2010). Il est donc légitime de penser qu'une stimulation localisée de la région latérale de l'hypothalamus activerait la composante motivationnelle, sans pour autant modifier la valeur hédonique attribuée à la récompense. En outre, la stimulation électrique de régions cérébrales est historiquement liée à la découverte du circuit de la récompense et du rôle crucial de la dopamine comme agent modulateur de ce système. C'est pourquoi, de nombreux travaux se sont attachés à déterminer l'influence de ce neurotransmetteur (**Figure 14.B**) sur le processus motivationnel (Berridge et al., 2010; Pecifña et al., 2003; Salamone and Correa, 2012). Ces résultats confirment l'influence du système limbique et de la dopamine dans le processus motivationnel et plus précisément assigne un rôle clé à l'hypothalamus.

Introduction Générale : Le système de récompense

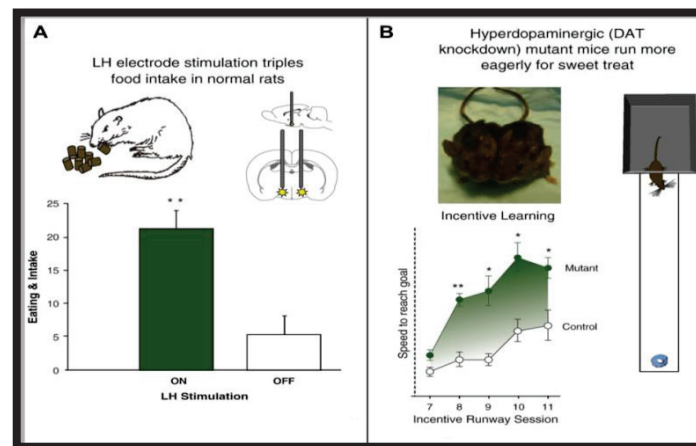
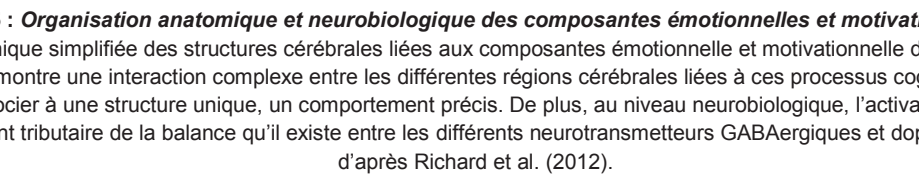


Figure 14 : Augmentation du processus motivationnel par stimulation hypothalamique. (A) La stimulation électrique de la région latérale de l'hypothalamus augmente l'appétence de façon excessive chez le rat, qui consomme jusqu'à trois fois plus de nourriture qu'à l'accoutumé, extrait de Berridge and Valenstein (1991). (B) En présence de nourriture, des souris transgéniques knock-down pour le transporteur de la dopamine courent plus vites afin de l'obtenir (i.e., par rapport à des souris contrôles). D'après les auteurs, ce comportement serait dû à l'augmentation de la dopamine extra-synaptique, extrait de Berridge et al. (2010).

De plus, de nombreux travaux ont mis en évidence l'implication d'autres structures du striatum dans le processus motivationnel. Ainsi, comme il l'a été décrit auparavant, des micro-injections localisées d'opiacés dans certains territoires du noyau accumbens stimulent préférentiellement une des trois composantes du système de récompense. Chez le rat, la stimulation par du DAMGO de la région médiale de la capsule du noyau accumbens double la prise alimentaire (**Figure 7**), sans pour autant entraîner de manifestations émotionnelles chez l'animal (Berridge, 2009; Berridge et al., 2010; Liljeholm and O'Doherty, 2012; Richard et al., 2012). Outre le striatum ventral, de récentes études ont permis de mettre en évidence un rôle important du néostriatum dans le processus motivationnel (Balleine et al., 2007; Berridge et al., 2010; Palmiter, 2007; Wise, 2009). Dans ce sens, Zhang et al. (2000) montrent qu'une stimulation des récepteurs opiacés (i.e., classe μ) de la région médiane du striatum dorsal augmente la prise alimentaire chez le rat (Zhang and Kelley, 2000). Dès lors, de nombreuses équipes ont complété la cartographie des régions du néostriatum engagées dans la motivation (Berridge et al., 2010; Bissonette et al., 2013a; DiFeliceantonio et al., 2012; Kelley et al., 2005; Richard et al., 2012; Will et al., 2007), tout en suggérant l'implication d'autres régions cérébrales, telles que le noyau central amygdalien, dans ce processus cognitif (Berridge et al., 2010; Mahler and Berridge, 2012).

La plupart des structures cérébrales liées à la motivation sont anatomiquement communes avec celles de la composante émotionnelle (**Figure 15**). C'est pourquoi, il est très difficile de dissocier ces deux composantes du système de récompense aussi bien au niveau comportemental, qu'au niveau des aires cérébrales dédiées. Cependant, la stimulation préférentielle des territoires neuronaux des ganglions de la base a tout de même permis, du

Modelling Climatic Circuits for 'Jiling' and 'Wenting'



Introduction Générale : Le système de récompense

facteurs ; l'environnement social, les hormones ainsi que l'intégrité structurelle ne sont que quelques exemples de modulateurs influençant le processus décisionnel.

Chapitre I : Contexte social et prise de décision

I. Influence des échanges interindividuels sur la prise de décision	49
I.1. L'apprentissage de la conformité sociale	49
I.2. Influence du groupe sur le processus décisionnel	51
I.3. La discontinuité interpersonnelle/intergroupe	54
II. L'interaction sociale et l'état émotionnel modulateurs du processus décisionnel	56
II.1. La confiance, indispensable pour coopérer	57
II.2. La justice sociale, moteur du processus décisionnel	58
II.3. La punition altruiste pour rétablir la justice	60
III. Implication du système de récompense dans la décision sociale	61
III.1. Implication du striatum ventral dans la décision sociale	63
III.2. Implication du vmPFC dans la décision sociale	64
III.3. Implication de l'insula dans la décision sociale	66
IV. Etude de l'aversion aux inégalités lors de prises de décisions économiques en situation sociale et individuelle	68
IV.1. Problématique et objectifs	68
IV.2. Article 1 : Dissociating neural systems for inequity aversion in group versus individual decision making	70

Chapitre I : Contexte social et prise de décision

La notion d'interaction sociale peut se définir comme un processus circulaire (**Figure 16**) par lequel le message, le comportement ou l'émotion d'un individu agit comme un stimulus sur un autre, et appelle une réaction de celui-ci en retour ; cette dernière devenant à son tour un stimulus pour l'agent initial (Maisonneuve, 2002). Il est souvent admis que l'interaction sociale constitue la source la plus commune de dissonance (Banaji and Prentice, 1994), tout en étant l'un des moyens principaux de la réduire (Jodelet et al., 1970). Ainsi, quand un individu est mis en présence d'une opinion contraire à la sienne, émise par quelqu'un de son entourage, celui-ci se retrouve en état de dissonance cognitive (Jodelet et al., 1970). L'intensité de cette dissonance est dépendante principalement de deux facteurs ; l'importance que porte l'intéressé à la question sur laquelle porte le désaccord et l'influence qu'exerce sur lui l'individu ou le groupe qui lui fait face. Pour réduire cette dissonance, le sujet peut alors procéder de diverses façons ; la première, il peut se persuader ou convaincre son entourage que la question sur laquelle se pose le désaccord est de peu d'importance ; la deuxième, il peut minimiser ou rejeter la personne qui lui fait face. Finalement, il peut modifier son opinion ou s'efforcer d'influencer son entourage pour qu'il change la leur (Jodelet et al., 1970). Dans les deux premiers paragraphes de ce chapitre, nous nous focaliserons essentiellement sur ce dernier état de dissonance qui se rapproche le plus de l'état cognitif dans lequel se situe le sujet dans le cadre de notre protocole de neuroimagerie.

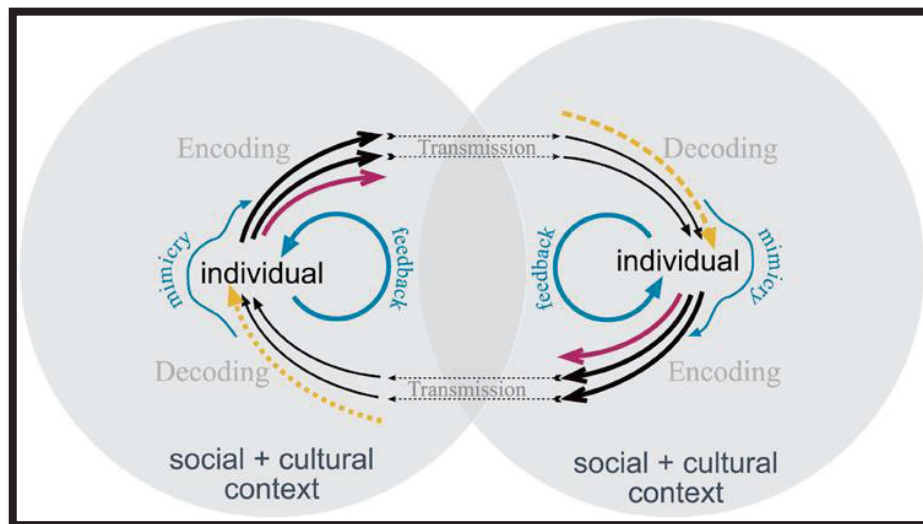


Figure 16 : L'interaction sociale, un processus circulaire complexe. L'interaction sociale peut se définir comme une relation interpersonnelle entre au moins deux individus durant laquelle les comportements de ces derniers sont soumis à une influence réciproque, d'après Kappas (2013).

En outre, de nombreuses études se sont intéressées à l'influence des émotions sociales durant ces échanges interpersonnels (Bos et al., 2013; Coccaro et al., 2011; Starcke and Brand, 2012). Le dernier paragraphe de ce chapitre s'axera autour de l'influence des émotions sociales sur le processus décisionnel lors des interactions sociales.

Chapitre I : Contexte social et prise de décision

I. Influence des échanges interindividuels sur la prise de décision

Un aspect essentiel des phénomènes sociaux réside dans la façon dont nous comprenons et percevons le monde social. De toutes les interactions avec l'environnement, la plus délicate reste celles qui impliquent d'autres individus (Bos et al., 2013; Palmer and Kristan, 2011). Pour survivre dans ce monde social interactif, les espèces les plus évoluées ont su développer des stratégies complexes, leur permettant un échange optimal avec les autres agents dont ils partagent les ressources (Bos et al., 2013). La notion de cognition sociale s'est imposée en psychologie sociale pour expliquer l'ensemble des processus cognitifs impliqués dans les interactions sociales chez l'Homme mais aussi chez les autres animaux sociaux.

De ce fait, lors d'un échange avec une entité vivante, quelle que soit sa nature (i.e., une personne isolée ou un groupe), l'individu va devoir non seulement se conformer aux normes ambiantes mais aussi prendre en compte l'avis de ses pairs et ce afin de ne pas s'exclure lui-même (Charness et al., 2007; Gabarrot et al., 2009). D'autant plus que dans la vie de tous les jours, de nombreuses décisions ne se prennent pas seul mais en situation de groupe, où il est nécessaire d'atteindre un consensus (Kugler et al., 2012).

I.1. L'apprentissage de la conformité sociale

Chez les espèces animales les plus évoluées, l'environnement social et les interactions qui en découlent ont un impact significatif sur l'acquisition de comportements orientés vers un but. En effet, les informations fournies par les autres agents, au même titre que l'expérience personnelle, apparaissent être essentielles lors du développement de la personnalité et des aptitudes cognitives de l'individu (Losin et al., 2012; van Schaik and Burkart, 2011; Sueur et al., 2011; Thornton and Clutton-Brock, 2011; Webster and Ward, 2011).

La plupart des études psychocognitives sur les processus de l'apprentissage social, facilité par l'observation puis l'imitation, ont été menées sur des modèles de rongeurs (D'Amato and Pavone, 2012; van der Kooij and Sandi, 2012). Les résultats ont montré que les rats se conformaient au comportement de la majorité (i.e., par exemple ils adoptaient les habitudes alimentaires de leurs congénères) pour s'adapter à un nouvel environnement et ce même si une alternative existait (Bos et al., 2013; Galef Jr and Giraldeau, 2001; Galef and Whiskin, 2008; Jolles et al., 2011; Laland, 2004). Ces travaux suggèrent que l'apprentissage social favorise le développement non seulement des préférences de l'agent, mais également

Chapitre I : Contexte social et prise de décision

l'acquisition de comportements motivés primaires individuels (Bos et al., 2013; Webster and Ward, 2011).

Chez l'Homme, la première étude, menée par Bandura (1961), suggérant un mécanisme d'apprentissage basé non pas sur le conditionnement, mais sur l'observation des individus avec lesquels le sujet interagit a été l'« *expérience de la poupée Bobo* ». A l'aide de ce paradigme expérimental, l'auteur observa que des enfants en bas âge développaient un comportement plus violent envers la poupée (i.e., par rapport à d'autres enfants) ; si ceux-ci avaient été exposés auparavant à des scènes dans lesquelles des adultes se comportaient de manière agressive à l'égard de ce même jouet (Bandura et al., 1961). Par la suite, l'auteur définit les fondements de ce processus sous le terme d'apprentissage social (i.e., « *social learning theory* » en anglais) (Bandura, 1969).

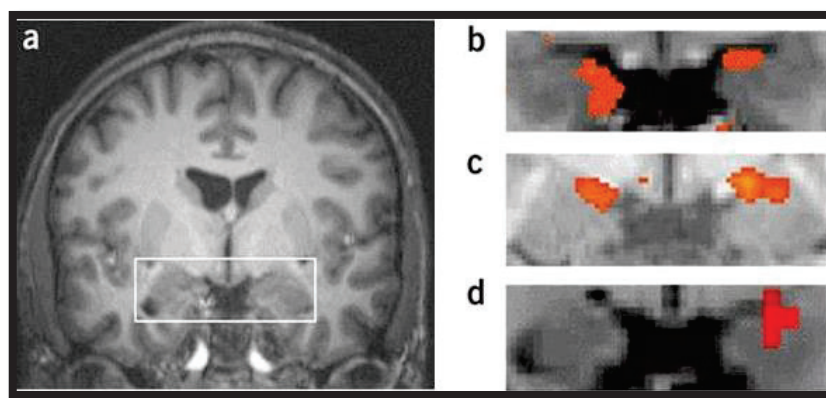


Figure 17 : Traitement de l'apprentissage social de la peur dans l'amygdale. (A) Coupe coronale de la région de l'amygdale, chez l'Homme. Une méta-analyse des études sur les circuits neuronaux du traitement de la peur suggère un rôle central de l'amygdale lors de la présentation d'un stimulus conditionné aversif. (B) Cette même structure serait impliquée lors de l'intégration des stimuli aversifs, acquis lors d'un apprentissage social. Les mêmes réseaux cérébraux sont impliqués dans le traitement des informations acquises par l'expérience personnelle ou lors d'un apprentissage dit social, d'après Olsson and Phelps (2007).

Les techniques d'imagerie ont permis de montrer une analogie au niveau cérébral dans l'intégration des informations, qu'elles soient acquises lors d'un apprentissage par renforcement ou lors d'interactions sociales (Campbell-Meiklejohn et al., 2010a; Klucharev et al., 2009; Losin et al., 2012; Morgan and Laland, 2012; Olsson and Phelps, 2007; Stallen et al., 2013). En effet, une méta-analyse sur les mécanismes neuronaux de la peur témoigne d'un rôle central de l'amygdale (**Figure 17**), mais surtout suggère que cette structure intervient quelle que soit la modalité d'apprentissage du stimulus aversif lié (Olsson and Phelps, 2007). Les informations, qu'elles soient acquises par l'expérience personnelle ou par apprentissage social, seraient traitées, à quelques exceptions près, par les mêmes circuits cérébraux. De plus, elles induiraient les mêmes réponses neuronales, cognitives et comportementales.

Chapitre I : Contexte social et prise de décision

Ainsi, l'apprentissage social serait bénéfique à l'individu si celui-ci lui permet d'acquérir des informations sur la conduite à tenir lors d'une situation à laquelle il n'a jamais été confronté (Klucharev et al., 2009). Ce processus diminuerait les risques liés à une mauvaise gestion des stimuli de l'environnement, si l'agent avait dû apprendre par lui-même, (Bos et al., 2013).

Par la suite, de nombreux travaux ont suggéré que chez les espèces animales les plus évoluées certaines aptitudes cognitives de haut niveau pourraient aussi être acquises par ce processus (Bargh et al., 2012; Bos et al., 2013; Cunningham and Janson, 2007; Danchin et al., 2004; Laland, 2008; Lewis et al., 2012; Seppänen et al., 2007; Waal et al., 2013; Whiten et al., 2005). En effet, Whiten et collaborateurs (2005) en observant un groupe de chimpanzés montrent que l'apprentissage social permet non seulement la transmission des connaissances nécessaires au maniement d'outils, mais aussi la création de normes sociales au sein du groupe (Whiten et al., 2005).

En définitive, se conformer aux standards et habitudes établis par le groupe, permet à l'agent de développer ses aptitudes à se mouvoir dans le milieu dans lequel il évolue ; tout en limitant les risques et incertitudes sur les conséquences de son comportement (Bos et al., 2013; Claidière and Whiten, 2012; Mojzisch and Krug, 2008). De plus, les études suggèrent que cette influence normative permet à l'agent d'obtenir l'approbation de ses confrères pour finalement se faire accepter (Bos et al., 2013; Claidière and Whiten, 2012; Claidière et al., 2012; Franz and Matthews, 2010; Mojzisch and Krug, 2008; Morgan and Laland, 2012; Waal et al., 2013; Webster and Ward, 2011; Whiten, 2011). Ainsi, le réseau social façonne la personnalité de l'individu, en développant ses compétences cognitives et permet l'apprentissage des normes sociales en vigueur dans le groupe (Brent et al., 2011; Losin et al., 2013; Waal et al., 2013; Webster and Ward, 2011). Ces aptitudes et connaissances acquises, l'agent pourra ainsi se mouvoir et interagir avec l'environnement, et ce en accord avec les normes inculquées par son réseau relationnel de référence.

I.2. Influence du groupe sur le processus décisionnel

L'influence du réseau social ne s'exerce pas exclusivement sur les processus d'apprentissage mais peut également avoir une incidence sur la prise de décision. Il est difficile d'établir une distinction nette entre les notions d'influence et d'apprentissage social. Cependant, de nombreuses études ont suggéré que la seule présence de congénères dans l'environnement direct de l'agent pourrait expliquer la modification du processus décisionnel (Bos et al., 2013; Morgan and Laland, 2012). La première étude mettant en évidence une modulation sociale de la prise de décision fut menée par Ash Salomon (1955). A l'aide d'une

Chapitre I : Contexte social et prise de décision

simple tâche perceptive, celui-ci montre qu'un individu est prêt à modifier son jugement afin de se conformer à celui adopté par la majorité (Asch, 1955, 1956).

Par la suite, de nombreux travaux ont soutenu ce résultat, suggérant une modulation sociale de la prise de décision, tout en permettant de définir les mécanismes de l'influence sociale (Claidière and Whiten, 2012; Lewis et al., 2012; Morgan and Laland, 2012; Robinson and Higgs, 2012, 2012; Webster and Ward, 2011). En effet, les résultats de ces études ont montré que ce phénomène est très dépendant du contexte ; plus précisément, si l'agent fait face à ses congénères, il aura plus tendance à se conformer à l'avis de la majorité. Cependant, ce comportement s'atténue, sans pour autant disparaître, quand l'individu prend une décision en privé et que celle-ci est ensuite indirectement communiquée aux autres parties (Bond, 2005; Bos et al., 2013; Koriati, 2012). En outre, le nombre de personnes présentes dans le groupe (Asch, 1955; Bond, 2005), ainsi que les normes culturelles (Bond and Smith, 1996) favorisent ce biais cognitif.

A l'heure actuelle, il n'existe pas de protocoles de neuroimagerie mettant en évidence un réseau cérébral dédié à l'évaluation du niveau de consensus au sein d'un groupe et qui serait recruté lors du processus décisionnel. En effet, pour des raisons techniques, il est difficile de manipuler, au cours d'un même paradigme, non seulement le degré de consensus entre les différents protagonistes, mais aussi le nombre d'agents au sein du groupe. D'autant plus, que la proximité avec le réseau social est, comme nous l'avons vu précédemment, un facteur primordial dans la conformité sociale. Néanmoins, il existe tout de même des travaux suggérant, indirectement, un réseau cérébral d'évaluation de la réponse des congénères, lors de la prise de décision (Campbell-Meiklejohn et al., 2010b; Klucharev et al., 2009; Stallen et al., 2013). Une étude IRMf récente suggère un réseau cérébral dédié à la comparaison des stratégies adoptées par les différents protagonistes, impliquées dans le réseau social (Stallen et al., 2013). En effet, l'insula antérieure droite, le striatum dorsal (i.e., noyau caudé) droit, la région postérieure du sillon temporal supérieure droit ainsi que la partie rostrale du cortex cingulaire antérieur étaient plus activées (**Figure 18**), quand le sujet confrontait sa décision à celles des autres protagonistes de son groupe (i.e., par rapport au moment où il la comparait à celles des protagonistes d'un autre groupe). Ces résultats corroborent ceux d'autres travaux menés sur l'influence du contexte social sur la prise de décision, sans pour autant confirmer l'hypothèse d'un réseau neuronal dédié à la détection du consensus au cours du processus décisionnel. En effet, Campbell-Meiklejohn et collaborateurs (2010) montrent que le cortex insulaire ainsi que la jonction temporo-pariétal étaient plus activés lorsque le sujet assistait à la délibération de deux experts dans le domaine de la musique. Plus spécifiquement, l'activité dans l'insula augmentait quand les deux protagonistes étaient en accord sur la question posée (Campbell-Meiklejohn et al.,

Chapitre I : Contexte social et prise de décision

2010b) ; suggérant avant tout un rôle de cette structure dans le traitement des stimuli sociaux, plutôt que dans ceux associés au consensus. En outre, Klucharev et al. (2009) propose que le cortex cingulaire antérieur serait, quant à lui, associée à la gestion des conflits générés par la prise de position de l'agent sur la question posée par rapport à celles de son environnement social (Klucharev et al., 2009). Ces suggestions sont d'autant plus légitimes que ces études montrent des activations cérébrales suite à la prise de décision, et non pendant le processus même.

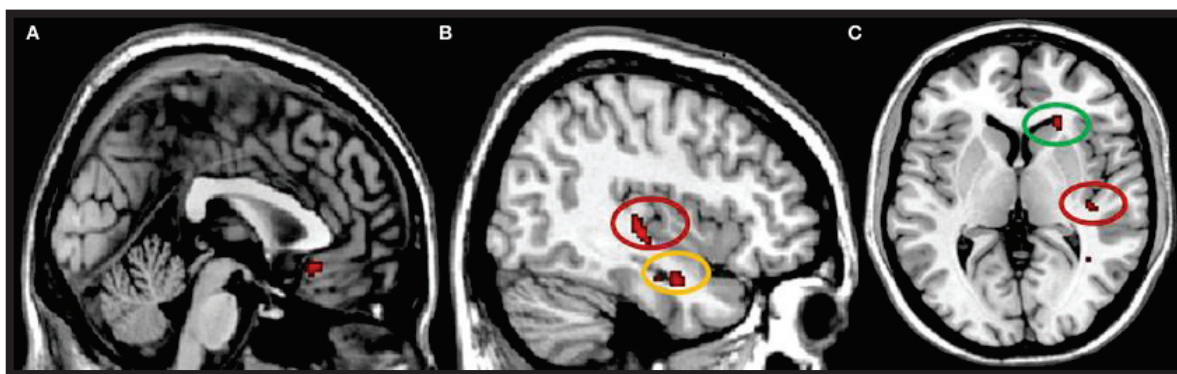


Figure 18 : Régions cérébrales liées à la comparaison et au traitement des réponses des protagonistes du groupe.

Suite à la prise de décision, lorsque le sujet comparait sa réponse à celles des protagonistes de son groupe (A) la région rostrale du cortex cingulaire antérieur, (B) la région postérieure du sillon temporal postérieur droit (i.e., en rouge), ainsi que (C) le noyau caudé droit (i.e., en vert) étaient plus activées (i.e., par rapport au moment où le sujet comparait sa réponse à celle d'un autre groupe), d'après Stallen et al. (2013).

De plus, les données de ces études montrent non seulement une diminution de l'activité de ces régions mais aussi une modification de la stratégie de l'agent au cours de la tâche, suggérant que celui-ci se conforme aux normes ambiantes (Campbell-Meiklejohn et al., 2010b; Klucharev et al., 2009). Ces résultats suggèrent donc l'implication de ce circuit cérébral lors du traitement des stimuli sociaux (i.e., par l'insula antérieure et le sillon temporal postérieur) permettant un apprentissage à la conformité sociale (i.e., médié par le striatum). Il est pourtant envisageable que ces structures soient impliquées dans la modification du processus décisionnel. De ce fait, pour définir le mécanisme d'action de l'influence sociale sur ce réseau neuronal, il serait judicieux d'utiliser des techniques d'imagerie en temps réel (Hollmann et al., 2011).

En définitive, les études comportementales soutiennent l'importance des afférences sociales lors de la prise de décision. L'individu doit se conformer aux normes ambiantes, afin de ne pas se faire exclure par son réseau et ce même si elles vont à l'encontre de son expérience. En outre, cette affluence est d'autant plus importante que le sujet possède des affinités fortes avec son groupe (Bos et al., 2013).

I.3. La discontinuité interpersonnelle/intergroupe

De nombreuses études ont montré que les individus sont influencés par ceux auxquels ils s'identifient (Losin et al., 2013; Stallen et al., 2013; Zaki et al., 2011). De cette promiscuité, ils peuvent construire leur appartenance à un groupe en adoptant les us et coutumes de ceux qu'ils affectionnent (Frith and Frith, 2012; Lewis et al., 2012; Stallen et al., 2013; Tajfel, 1970; Tajfel et al., 1971). Ce sentiment d'affiliation, qui dans un premier temps peut se construire sur des affinités insignifiantes (Bos et al., 2013; Tajfel et al., 1971), apporte de nombreux avantages aux différents membres de ce réseau relationnel particulier. Parmi ceux-ci, l'appartenance à un groupe renforce le sentiment de sécurité, tout en développant celui de puissance des différents protagonistes impliqués dans le groupe (Boyd and Richerson, 1987; Charness et al., 2007; Webster and Ward, 2011).

Ce sentiment d'affiliation n'influence pas seulement les habitudes de l'agent, mais a également une incidence sur son comportement lors d'interactions avec un autre groupe. A la suite d'une série de travaux basée sur le jeu du dilemme du prisonnier¹¹, Schopler et Insko (1992) proposent que les individus se comportent différemment selon qu'ils soient au cœur d'une dyade interpersonnelle ou engagés dans des interactions intergroupes. En effet, dans sa forme économique classique, les joueurs impliqués dans ce jeu font face à deux options : coopérer ou trahir. Si les deux joueurs coopèrent, ils reçoivent un gain monétaire identique et supérieur à celui reçu s'ils se trahissent mutuellement. Cependant, si l'un des joueurs choisit de ne pas coopérer alors que l'autre le fait, le premier reçoit tous les gains tandis que le second rien (Axelrod, 1984; Declerck et al., 2013; Rapoport, 1965; Rilling et al., 2004). Les résultats de l'étude de Schopler et Insko (1992) montrent que les joueurs étaient statistiquement moins coopérants en condition de groupe (i.e., par rapport aux essais où ils jouaient seuls). Ils définissent ce biais cognitif sous le terme de discontinuité interpersonnelle/intergroupe (Schopler and Insko, 1992).

Par la suite, de nombreux travaux s'appuyèrent essentiellement sur trois hypothèses pour expliquer ce comportement (Wildschut and Insko, 2007). La première suggère que les agents sont moins coopérants car ils attribuent de mauvaises intentions au groupe avec lequel ils sont en train d'interagir (i.e., « *the schema-based distrust hypothesis* » en anglais). La seconde propose que le réseau dans lequel l'individu est impliqué lui apporte le soutien nécessaire pour exprimer sa cupidité (i.e., « *the social support of shared self-interest* »).

¹¹ Le dilemme du prisonnier fournit un cadre général permettant de modéliser les situations où plusieurs acteurs ont un intérêt à coopérer, mais un intérêt encore plus fort à ne pas le faire si l'autre le fait. D'autant plus, qu'ils n'ont aucun moyen de se contraindre mutuellement. La théorie des jeux énonce que la stratégie la plus rationnelle serait de ne pas coopérer, afin de maximiser ses gains.

Chapitre I : Contexte social et prise de décision

hypothesis » en anglais). Et enfin, la dernière hypothèse stipule que le groupe apporte à l'individu une sorte de protection qui le rend non-identifiable (i.e., « *shield of anonymity* » en anglais) par les protagonistes du groupe avec lequel il interagit (i.e., « *identifiability hypothesis* » en anglais) ; ce qui lui permet d'être plus avide et donc moins coopérant (Declerck et al., 2013; Gong et al., 2009; Hewstone and Hogg, 2005; Insko et al., 2013; Kugler et al., 2012; Schopler and Insko, 1992; Song, 2006, 2008, 2009; Wildschut and Insko, 2007; Winkvist and Larson, 2004). Ces trois hypothèses ne sont pas exclusives et peuvent mutuellement expliquer le comportement d'un même agent durant les échanges intergroupes (Insko et al., 2013).

En outre, la discontinuité interpersonnelle/intergroupe a, par la suite, été reproduite expérimentalement dans le cadre d'autres études sur les échanges économiques entre groupes. Particulièrement, à l'aide du jeu de l'ultimatum qui permet de modéliser les stratégies de négociation entre deux parties. En effet, ce jeu économique décrit la phase ultime d'un processus de négociation dans laquelle l'un des acteurs (i.e., « *proposer* » en anglais) partage une somme prédéfinie entre lui et son partenaire (i.e., « *responder* » en anglais). Si l'agent dans le rôle du « répondant » accepte l'offre, le partage des gains se fait comme convenu ; dans le cas contraire, aucun des protagonistes ne reçoit d'argent (Güth et al., 1982). Dans sa version classique, les offres jugées comme injustes par l'individu sont, la plupart du temps, rejetées car considérées inégales et en contradiction avec les normes sociales en vigueur (Fehr and Schmidt, 1999; Güth et al., 1982).

Les résultats des travaux sur la discontinuité interpersonnelle/intergroupe ont permis de montrer que les joueurs impliqués dans un groupe étaient plus agressifs (i.e., par rapport à la condition où ils étaient seuls) dans leurs propositions de partage, suivant ainsi la stratégie de l'individu le plus agressif (Bornstein and Yaniv, 1998; Robert and Carnevale, 1997). Cependant, ils avaient un comportement plus rationnel, en regard de la théorie des jeux et acceptaient davantage d'offres basses quand ils pouvaient interagir avec les autres membres de leurs réseaux (Bornstein and Yaniv, 1998; Charness and Sutter, 2012). A notre connaissance, il n'existe pas d'étude, basée sur ce jeu économique, qui se place dans la situation où l'agent ne communique pas avec les autres membres de son groupe et doit donc prendre seul la décision pour son groupe. Néanmoins, certains résultats suggèrent indirectement que ce comportement moins compétitif peut être lié à l'interaction des différents protagonistes du réseau lors de la concertation, ce qui modifierait le processus décisionnel individuel (Ambrus et al., 2009; Elbittar et al., 2004; Kocher and Sutter, 2007). En effet, Kocher et Sutter (2007) montrent que si les agents ne peuvent pas interagir, ils développent un comportement plus agressif lors de l'interaction avec un autre groupe (Kocher and Sutter, 2007). De plus, Civali et collaborateurs (2010) montrent que lorsque le

Chapitre I : Contexte social et prise de décision

sujet devait répondre à une offre au nom d'une tierce personne, il rejetait tout de même les offres considérées comme trop basses (Civai et al., 2010).

L'effet de discontinuité interpersonnelle/intergroupe est un biais cognitif robuste qui influence l'évaluation des afférences sociales et qui se traduit par une modification de la prise de décision individuelle et ce même s'il n'existe pas de contact en temps réel entre les membres du groupe (Song, 2006; Wildschut et al., 2007). Les hypothèses expliquant ce biais cognitif, notamment portées par les résultats des études basées sur le dilemme du prisonnier, pourraient également expliquer le comportement plus agressif des membres d'un groupe, rapporté lors du jeu de l'ultimatum (Bornstein and Yaniv, 1998; Kugler et al., 2012; Robert and Carnevale, 1997).

II. L'interaction sociale et l'état émotionnel modulateurs du processus décisionnel

De nombreux travaux d'économie expérimentale ont permis de mettre en évidence que les individus ne se conforment pas à la rationalité individuelle privilégiée par la théorie des jeux. En effet, cette dernière suppose que chaque agent impliqué dans une interaction, est rationnel au sens où, guidé uniquement par la recherche de son intérêt individuel, il maximise sa fonction d'utilité (i.e., qui correspond dans les jeux économiques à sa fonction de gains) (Neumann and Morgenstern, 2007). L'une des explications le plus souvent avancée pour expliquer ce comportement en contradiction avec les prédictions, formulées par la théorie des jeux, est l'implication des émotions sociales lors du processus décisionnel (Singer, 2012; Starcke and Brand, 2012).

En effet, les théories de l'évaluation cognitive définissent les émotions comme le fruit de l'évaluation des afférences de l'environnement dans lequel l'agent interagit. Traditionnellement, elles se conceptualisent selon leur valence psychologique et les retentissements physiologiques qu'elles induisent, tout en leur reconnaissant une dimension quantitative (i.e., intensité) et qualitative (e.g, peur, colère). En outre, des études suggèrent qu'elles peuvent moduler l'issue de processus cognitifs de haut niveau, tels que la prise de décision, lors de l'évaluation des options dans les interactions sociales (Evans, 2008; Mukherjee, 2010; Paulus and Yu, 2012; Singer, 2012).

II.1. La confiance, indispensable pour coopérer

Les études sur la discontinuité interpersonnelle/intergroupe suggèrent que les membres d'un groupe se montrent méfiants vis-à-vis des individus extérieurs. En effet, ceux-ci attribueraient de mauvaises intentions aux personnes qui n'appartiennent pas à leur réseau et donc préféreraient ne pas coopérer, lors des interactions économiques modélisées par le jeu du dilemme du prisonnier. La confiance apparaît donc un maillon essentiel dans les interactions sociales coopératives car celle-ci appelle la réciprocité de celui dans laquelle elle a été placée (Declerck et al., 2013).

Des travaux en psychologie sociale ont permis de montrer que nous étions capables de définir instinctivement à quel point nous pouvions accorder notre confiance à la personne avec laquelle nous sommes en train d'interagir et ce grâce à une évaluation subjective des traits physiques et du comportement social perceptuel de ce dernier (Balliet, 2010; Bayliss and Tipper, 2006; Declerck et al., 2013; Frith and Singer, 2008).

Par la suite, d'autres études ont mis en évidence des mécanismes plus complexes d'estimation de la loyauté. En effet, celles-ci proposent que les interactions successives avec un même individu fournissent suffisamment d'indices directement assimilables par l'agent, pour estimer la loyauté de celui qui lui fait face (Frith and Singer, 2008). En outre, les processus de l'apprentissage social permettraient non seulement une évaluation subjective indirecte de la confiance que nous pouvons placer dans un individu ; mais aussi, dans une certaine mesure, de la réévaluer (Frith and Singer, 2008).

Au niveau cérébral, Adolphs et collaborateurs (1998) montrent que les patients dont l'amygdale est lésée sont incapables de déterminer s'ils peuvent accorder ou pas leur confiance aux personnes qui leur font face (Adolphs et al., 1998). Par la suite, les résultats de travaux de neuroimagerie chez les sujets sains ont rapporté que l'activité dans cette structure cérébrale augmentait lors de la présentation non seulement des visages des individus dont les sujets se méfieraient (Stanley et al., 2012; Winston et al., 2002), mais aussi de ceux dont ils avaient appris à faire confiance (**Figure 19.A**) (Singer et al., 2004). L'amygdale ne serait donc pas uniquement impliquée dans l'évaluation automatique des afférences à caractère sociale de valence négative (Adolphs, 2010; Frith and Singer, 2008; Seymour and Dolan, 2008; Singer et al., 2004). En outre, dans son étude Singer et collaborateurs (2004) montraient que certaines régions cérébrales appartenant au système de récompense (i.e., le striatum ventral (**Figure 19.B**) ainsi que l'insula antérieure (**Figure 19.C**) étaient plus activées lors de la présentation des visages des personnes avec qui les

Chapitre I : Contexte social et prise de décision

sujets avaient coopéré durant des séquences itératives de la version économique du dilemme du prisonnier.

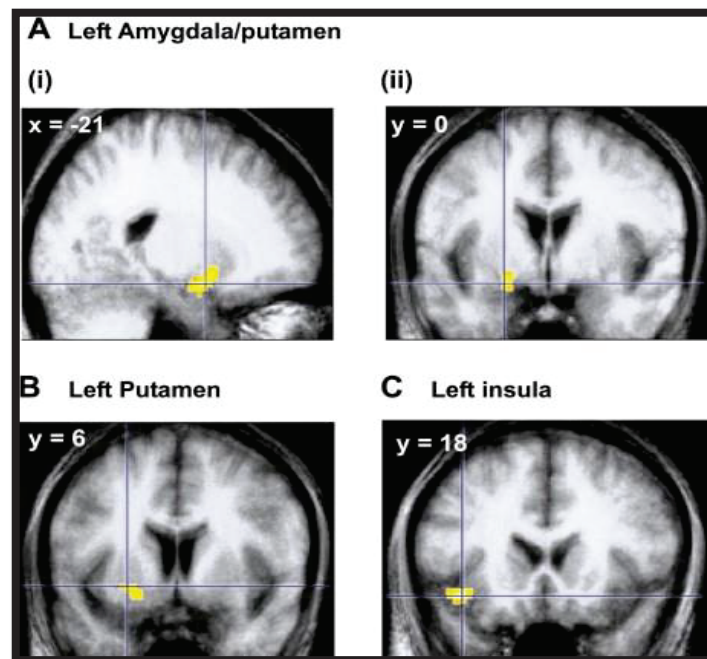


Figure 19 : Régions cérébrales impliquées dans l'évaluation des visages lors des interactions sociales. Lors de la présentation des visages des individus ayant coopéré lors de séquences itératives de la version économique du jeu du dilemme du prisonnier, les résultats montrent que (A) l'amygdale gauche, (B) le striatum, ainsi que (C) l'insula étaient plus activées (i.e., par rapport au moment de la présentation des visages « neutres »), d'après Singer et al. (2004).

Ces données suggèrent que les émotions sociales positives résultant des interactions coopératives (i.e., la confiance mutuelle) seraient traitées comme des récompenses secondaires (Frith and Singer, 2008; Rilling and Sanfey, 2011; Singer et al., 2004).

II.2. La justice sociale, moteur du processus décisionnel

Selon la théorie des jeux, la stratégie idéale à développer lors d'un jeu de l'ultimatum est d'accepter toutes les offres faites et ce dans le but avoué d'augmenter ses gains à la fin de l'interaction. Cependant, comme nous l'avons vu précédemment, les résultats expérimentaux sont en contradiction avec le comportement optimal décrit auparavant. En effet, les offres considérées comme inéquitables sont refusées par l'agent, le privant ainsi d'un potentiel profit. De plus, ce comportement de rejet était généralement précédé d'une décharge émotionnelle (e.g. dégoût, colère) implicite, liée à l'interaction (Knight, 2012; Petit, 2009, 2010; Pillutla and Murnighan, 1996).

Pour expliquer cette irrationalité dans le traitement de la négociation, de nombreux économistes ont suggéré que l'individu était motivé par une interprétation personnelle de l'interaction sociale (Grecucci et al., 2012; Pillutla and Murnighan, 1996; Xiao and Houser, 2005). En effet, le joueur peut manifester une aversion à l'iniquité, ce qui implique que son

Chapitre I : Contexte social et prise de décision

utilité personnelle augmente avec ses gains mais que celle-ci décroît lorsque les inégalités entre individus s'accroissent (Fehr and Schmidt, 1999). Si un agent prend en compte ses gains relatifs dans le jeu ainsi que ses préférences sociales et que le partage des ressources lui apparaît inégal, son sentiment d'injustice pourrait rationnellement le conduire à refuser l'offre. De la sorte, l'agent préfère sacrifier ses gains, plutôt que de valider une négociation où le partage des ressources n'est pas équitable. L'envie d'équité (i.e., « *envy* » en anglais) peut donc rationnellement expliquer le comportement de rejet dans le jeu de l'ultimatum (Bolton and Ockenfels, 2000; Fehr and Schmidt, 1999; Petit, 2010; Schmidt, 2009).

En outre, l'évaluation de l'interaction ne dépend pas uniquement du caractère équitable ou non d'un partage et donc des conséquences en termes de gains relatifs, mais également de l'intention sous-jacente à cette offre (Petit, 2010). En effet, de nombreuses études ont suggéré que les individus ne sont pas uniquement sensibles à l'équité dans la distribution des ressources mais également à l'intention des joueurs qui leur font face (Blount, 1995; Falk et al., 2003; Rabin, 1993; Sutter, 2007). Plus précisément, Falk et collaborateurs (2003), ainsi que Sutter (2007) montrent que le taux de rejet d'une offre injuste est significativement plus élevé lorsque l'agent sait qu'une offre alternative plus juste aurait pu lui être proposée par l'individu avec qui il négocie (Falk et al., 2003; Sutter, 2007). Ce résultat suggère qu'une offre basse peut être perçue comme une agression qui, prise en compte lors du processus d'évaluation, engendre le rejet de la négociation.

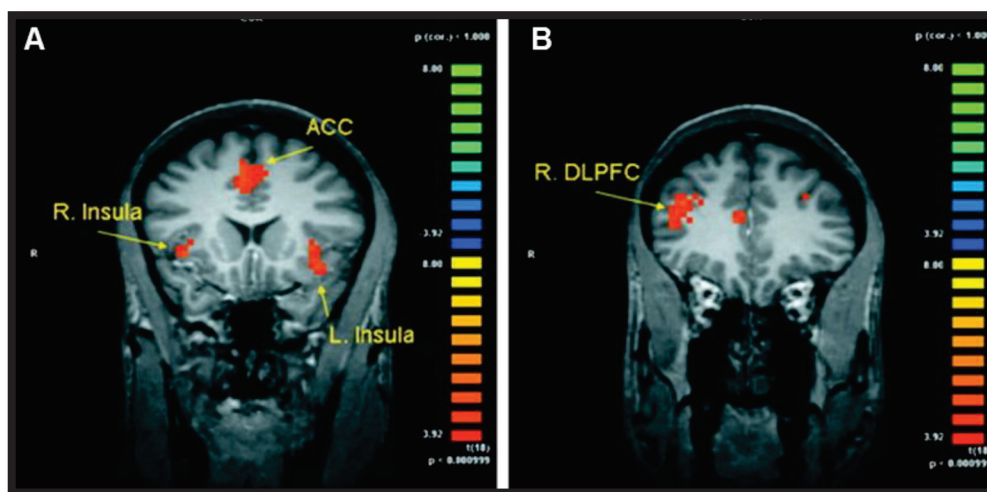


Figure 20 : Régions cérébrales activées lors de la présentation d'une offre inéquitable, durant le jeu de l'ultimatum.

Lors du traitement d'une offre jugée injuste (A) le cortex cingulaire et l'insula antérieure, ainsi que (B) le cortex préfrontal dorsolatéral étaient plus activées, lors du processus décisionnel. L'implication des émotions comme variable pourrait expliquer l'irrationalité du comportement lors du jeu de l'ultimatum, d'après Sanfey et al. (2003).

Au niveau cérébral, les études menées par IRMf ont historiquement mis en évidence l'implication de l'insula antérieure, du cortex préfrontal dorso-latéral (i.e., dIPFC) et cingulaire antérieur (**Figure 20**), lors du traitement des partages jugés injustes (Sanfey et al., 2003).

Chapitre I : Contexte social et prise de décision

Précisément, l'activation du cortex insulaire antérieur suggère que l'impact émotionnel, suscitée par l'offre inéquitable, est traité comme une variable d'intérêt lors du processus décisionnel. De ce fait, l'implication des émotions pourrait expliquer l'irrationalité comportementale dans les négociations modélisées par le jeu de l'ultimatum (Frith and Singer, 2008).

Lors des interactions sociales, l'équité entre les différentes parties dans le partage des ressources est un consensus implicite à respecter (Camerer et al., 2011). Un agent qui ne tient pas compte de cette norme sociale, encourt le risque d'être désavoué par ceux avec qui il interagit. En outre, de nombreuses études suggèrent l'implication des émotions négatives, induites par une offre inéquitable, dans le comportement de rejet.

II.3. La punition altruiste pour rétablir la justice

Selon la théorie des jeux, rejeter une offre monétaire lors d'une séquence du jeu de l'ultimatum, peut être considéré comme irrationnel d'un point de vue strictement matérialiste. Cependant, l'agent qui refuse un partage, qu'il considère comme injuste, pourrait adopter un jugement utilitariste en intégrant dans son calcul de maximisation une satisfaction d'ordre émotionnelle (Petit, 2009). Ainsi, punir les individus opportunistes, en réfutant leur offre de partage, deviendrait donc une motivation suffisante pour l'agent. Cette punition engendrerait non seulement un gain d'utilité qui compenserait la perte monétaire, mais lui permettrait aussi d'inciter son interlocuteur à se conformer à la norme sociale (Petit, 2010). C'est pour cela qu'elle peut être qualifiée d'altruiste dans la mesure où elle est coûteuse pour l'individu, et surtout qu'elle n'est pas liée à un retour de service en faveur du punisseur (Clavien and Elbez, 2007; Fehr and Gächter, 2002).

En effet, des travaux empiriques ont montré que lors de séquences itératives d'un jeu coopératif, les joueurs étaient prêts à punir à leurs propres frais les opportunistes qui n'avaient pas ou peu contribué au bien public, tout en profitant de la contribution des autres (Fehr and Fischbacher, 2004; Fehr and Gächter, 2002). En outre, les résultats de ces études suggéraient que la sanction monétaire avait une influence sur le comportement des opportunistes ; par la suite, ceux-ci préférant coopérer et donc se conformer aux normes sociales ambiantes (Declerck et al., 2013; Fehr and Gächter, 2002). Ainsi, punir la personne qui ne respecte pas les règles imposées par le contexte, permettrait non seulement de maintenir la coopération entre les groupes, mais également indirectement la transmission des normes sociales (Declerck et al., 2013; Fehr and Gächter, 2002; Fehr and Rockenbach, 2004; Rilling and Sanfey, 2011). D'autre part, lors d'une interaction unique (i.e., « *one-shot* »

Chapitre I : Contexte social et prise de décision

interaction » en anglais), la punition altruiste permettrait aussi d'assouvir un sentiment de vengeance tout en restaurant l'équité entre les individus (Declerck et al., 2013; Knutson, 2004; Strobel et al., 2011).

Au niveau cérébral de nombreuses études ont permis de déterminer que la punition altruiste était traitée par certaines régions du système de récompense (Baumgartner et al., 2012; Buckholz et al., 2008; Li et al., 2009; de Quervain et al., 2004; Singer et al., 2006; Strobel et al., 2011). Plus particulièrement, Quervain et collaborateurs (2004) ont montré, à l'aide de la tomographie par émission de positons, que lorsque le sujet décidait d'une punition altruiste, le noyau caudé était plus activé (**Figure 21**). En effet, cette activité était spécifiquement observée quand l'agent choisissait d'infliger une perte monétaire effective (i.e., par rapport à une punition symbolique sans perte monétaire pour l'opportuniste) à l'encontre d'une personne qui ne lui avait pas restitué une partie des profits engrangés par l'interaction. En outre, l'intensité de cette activation était d'autant plus importante que l'individu décidait d'une punition forte (de Quervain et al., 2004). Ces résultats suggèrent que la punition altruiste est traitée comme une récompense primaire au niveau cérébral, celle-ci procurant un certain plaisir aux individus qui la prononcent.

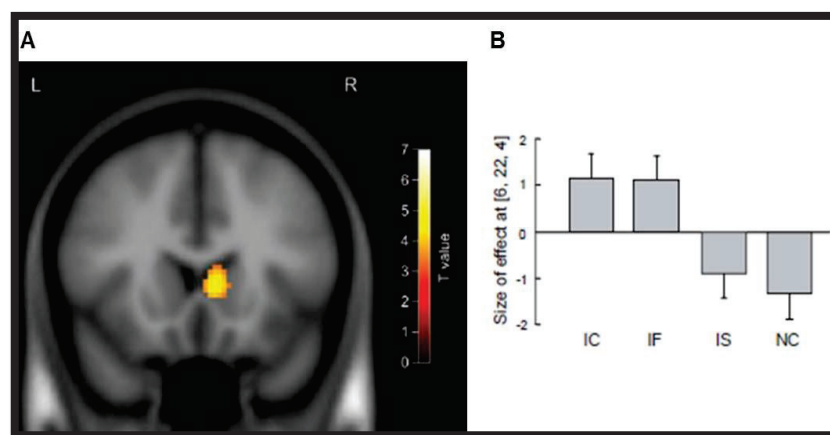


Figure 21 : Activation du striatum dorsal lors de la punition altruiste. (A) Lorsque l'agent décidait de lui-même de prononcer une punition monétaire effective à l'encontre d'un opportuniste (i.e., par rapport à une punition symbolique, sans perte monétaire), le noyau caudé était plus activé. (B) Spécifiquement, l'activité au pic montrait que le noyau caudé était plus activé lorsque l'opportuniste perdait de l'argent suite à la punition (IC et IF) et ce même si cette dernière était coûteuse pour l'agent (IC), d'après de Quervain et al. (2004).

Le plaisir éprouvé par la punition altruiste se trouve donc directement lié à la peine infligée à celui qui ne respecte pas les normes sociales ambiantes. Même si celle-ci est coûteuse pour l'agent, elle lui rapporte tout de même certaines satisfactions non matérielles.

III. Implication du système de récompense dans la décision sociale

Comme nous l'avons vu précédemment, de nombreuses espèces animales sont naturellement sociales. En effet, un individu privé d'interactions avec ses congénères, durant

Chapitre I : Contexte social et prise de décision

une trop longue période, déprimerait. De plus, cette situation extrême aurait des retentissements néfastes au niveau cérébral (Cacioppo and Hawkley, 2009; Innocenti, 2007).

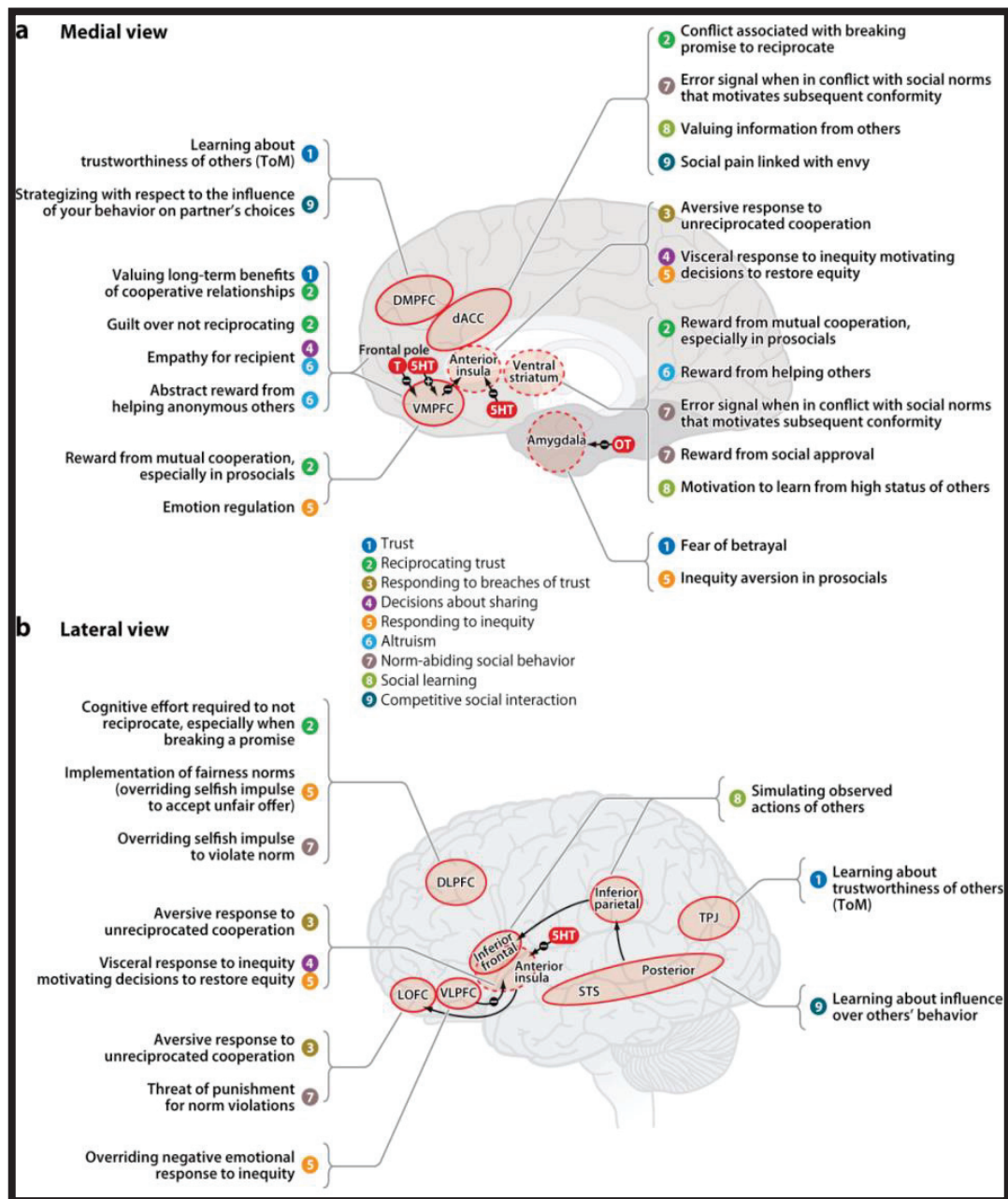


Figure 22 : Circuits neuronaux de la prise de décision sociale contextuelle. Vue (A) médiane, (B) latérale du cerveau humain. *dmPFC* : cortex préfrontal dorsomédian, *TPJ* : Jonction temporo-pariétale, *vmPFC* : cortex préfrontal ventromédian, *dACC* : cortex cingulaire antérieur dorsal, *dIPFC* : cortex préfrontal dorsolatéral, *vlPFC* : cortex préfrontal ventrolatéral, *IOFC* : cortex orbitofrontal latéral, *STS* : sillon temporal supérieur, *5-HT* : sérotonine, *OT* : ocytocine, *T* : testostérone, d'après Rilling and Sanfey (2011).

C'est pour cela que de nombreux travaux en neuroimagerie fonctionnelle, basés pour la plupart sur des interactions économiques, ont étudié l'influence de l'environnement social sur les mécanismes cérébraux associés au processus décisionnel (Figure 22). Parmi ces structures le striatum, le cortex préfrontal ventromédian (i.e., *vmPFC*) ainsi que l'insula

Chapitre I : Contexte social et prise de décision

apparaissent avoir des rôles primordiaux dans le traitement des informations inhérentes à ces échanges sociaux (Dunne and O'Doherty, 2013; Engelmann and Hein, 2013; Rilling and Sanfey, 2011).

III.1. Implication du striatum ventral dans la décision sociale

De nombreux résultats sur l'implication du striatum lors du processus décisionnel social proviennent d'études qui s'appuient sur le « *trust game* ». Durant ce jeu économique, un premier agent propose un partage monétaire à un second, qui en retour peut lui rendre une partie de ses gains. Ainsi, King-Casas et collaborateurs (2005) ont déterminé, à l'aide de ce paradigme expérimental, l'impact de la réciprocité sur les substrats neuronaux de la confiance. Les résultats montraient que le striatum était plus activé lorsque l'agent interagissait avec une personne qui lui avait déjà rendu auparavant une partie des gains (King-Casas et al., 2005). Cette activation suggère que l'agent anticipait les bénéfices liés à la réciprocité, attente confortée par la confiance qui s'était installée entre les deux parties, à la suite des interactions successives. Par la suite, Phan et collaborateurs (2010) ont confirmé ces résultats en précisant que la région ventrale du striatum (**Figure 23.A**) s'activait bilatéralement uniquement lorsque l'individu interagissait avec une personne qui avait constamment rendu une partie de ses gains (Phan et al., 2010). L'activité dans le striatum serait liée aux attentes de réciprocité suscitées par l'interaction sociale en cours. D'autant plus que celle-ci serait modulée par la réputation du partenaire, construite au cours des interactions consécutives (Engelmann and Hein, 2013).

En outre lors de la prise de décision, l'activité dans le striatum ventral semblerait être liée au traitement des afférences sociales indispensables à la génération d'un comportement adapté. Par exemple, Stanley et collaborateurs (2012) suggèrent l'implication d'un réseau amygdalo-striatal pour l'attribution, puis le traitement d'une valeur subjective de confiance lors des échanges sociaux. Plus précisément, le striatum ventral traiterait le signal neuronal émis par l'amygdale, suite à l'évaluation subjective de l'individu avec lequel l'agent interagit. De plus, les données d'imagerie fonctionnelle montraient que l'activité dans le striatum était supérieure quand les sujets décidaient de faire confiance à des personnes qui n'appartenaient pas à leur réseau relationnel (i.e., par rapport aux individus qui étaient étrangers à son groupe) (Stanley et al., 2012). Ce complexe neuronal permettrait à l'individu d'évaluer subjectivement la confiance qu'il est possible d'attribuer aux personnes avec lesquelles il est en train d'interagir, mais surtout serait indispensable pour initier la coopération (Delgado et al., 2005; Lee et al., 2012; Stanley et al., 2012). Ainsi, le striatum ventral serait non seulement impliqué dans la mise à jour en temps réel des informations

Chapitre I : Contexte social et prise de décision

nécessaires à l'échange ; mais également dans l'apprentissage par renforcement des variables inhérentes à l'interaction (Campbell-Meiklejohn et al., 2010b; Engelmann and Hein, 2013; Klucharev et al., 2009).

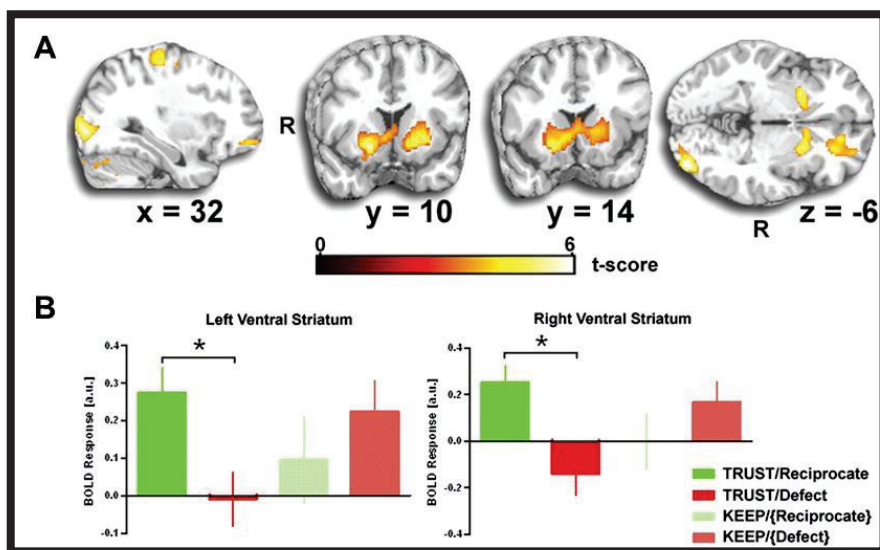


Figure 23 : Activation du striatum ventral lors de l'anticipation de la réciprocité. (A) La région ventrale du striatum s'activait préférentiellement lorsque l'agent faisait face à un individu qui avait constamment redonné une partie de ses gains (i.e., par rapport au moment où il interagissait avec une personne qui n'avait auparavant, au moins une fois, pas rendu une partie de l'argent engrangée par l'interaction). Cette activation suggère que le sujet anticipait les bénéfices de la réciprocité. (B) Les « times courses » montrent une activation bilatérale du striatum ventral, lors de l'anticipation, d'après Phan et al. (2010).

Pris ensemble, ces résultats suggèrent que le striatum, dont l'activité est fortement modulée par le contexte, intervient à plusieurs niveaux lors du processus décisionnel social. Son rôle dans le traitement des stimuli sociaux, dans la prédiction des récompenses attendues, ainsi que dans l'apprentissage des paramètres issus de l'interaction lui confère un rôle primordial dans l'aboutissement d'une réponse adaptée.

III.2. Implication du vmPFC dans la décision sociale

Les données des recherches en neuroimagerie fonctionnelle, menées sur les interactions sociales, ont suggéré une régionalisation des fonctions dans le cortex préfrontal médian (Dunne and O'Doherty, 2013; Rilling and Sanfey, 2011; Rushworth et al., 2011). En effet, il semblerait que la région dorsomédiale du cortex préfrontal (i.e., dmPFC) soit impliquée dans la prédiction des comportements stratégiques des agents qui font face et dans l'apprentissage des conséquences de la décision (Dunne and O'Doherty, 2013). Tandis que la partie ventromédiane (i.e., vmPFC) serait, quant à elle, impliquée dans l'évaluation subjective et le traitement des récompenses primaires et secondaires (Grabenhorst and Rolls, 2011; Monosov and Hikosaka, 2012; O'Doherty, 2011; Sescousse et al., 2010; Smith et al., 2010a).

Chapitre I : Contexte social et prise de décision

De nombreuses études ont rapporté que la réponse neuronale du vmPFC était fortement modulée par le contexte social (Harvey et al., 2010; Li et al., 2009; Rudebeck et al., 2008; Tricomi et al., 2010). Ainsi, Tricomi et collaborateurs (2010) en attribuant une mise initiale inéquitable (i.e., une faible : « *low-pay* » et une élevée : « *high-pay* ») entre deux individus rapportent que l'activité dans le vmPFC n'était pas la même et ce en fonction des gains qui avaient initialement été attribués à l'agent (**Figure 24.A**). En effet, lorsque le sujet avait reçu une faible dotation, l'activité dans le vmPFC était plus importante (**Figure 24.B**) quand ce dernier recevait de l'argent en plus (i.e., par rapport au moment où il observait l'agent appartenant à l'autre groupe recevoir de l'argent). En outre, les auteurs observèrent un pattern d'activité opposé (**Figure 24.B**) quand l'individu appartenait au groupe avec la mise de départ élevée (Tricomi et al., 2010). Ces résultats suggèrent non seulement que l'aversion à l'iniquité est modulée par le contexte social, mais qu'elle est également traitée différemment par le cortex préfrontal ventromédian.

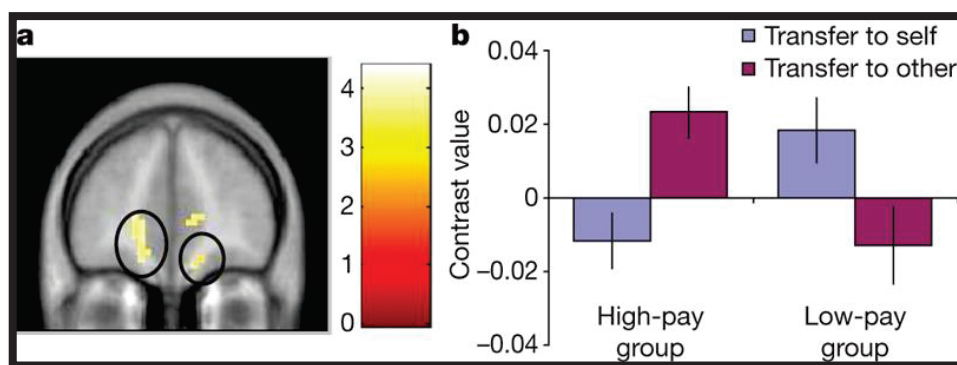


Figure 24 : Modulation de l'évaluation des transferts d'argent en fonction du contexte social. (A) Les résultats montrent que l'activité dans le vmPFC n'est pas modulée de la même façon par les transferts d'argent, en fonction du contexte social. (B) la moyenne des régresseurs paramétriques montrent un pattern opposée en fonction du contexte, d'après Tricomi et al. (2010).

Par ailleurs, des études menées chez des patients dont le vmPFC était lésé, ont rapporté que ces derniers étaient incapables de projeter dans l'avenir les conséquences concrètes et abstraites de leurs décisions sociales (Koenigs and Tranel, 2007; Koenigs et al., 2007; Krajbich et al., 2009; Moretti et al., 2009). En effet, les résultats comportementaux de ces travaux montrent que les candidats préféraient une issue qui leur rapportait une satisfaction perceptible et immédiate (Koenigs and Tranel, 2007; Krajbich et al., 2009) et ce sans prendre en compte les conséquences sociales de celles-ci (Moretti et al., 2009). Ainsi, dans le cadre du processus décisionnel dirigé vers un but, le vmPFC serait également impliqué dans l'évaluation à long terme des bénéfices sociaux associés à une décision (i.e., réciprocité, confiance) (Bos and Güroğlu, 2009; Koenigs et al., 2007; Li et al., 2009; O'Doherty, 2011; Rilling and Sanfey, 2011).

Partant de cette hypothèse, Krajbich et collaborateurs (2009) ont montré que des patients dont le vmPFC était lésé se sentaient moins coupables lorsqu'ils recevaient plus

Chapitre I : Contexte social et prise de décision

d'argent que les autres individus avec lesquels ils étaient en train d'interagir (i.e., par rapport à un groupe contrôle de sujets sains). D'autant plus, ceux-ci n'avaient aucune difficulté à évaluer le comportement adéquat qu'ils auraient dû avoir lors de cet échange social (Krajbich et al., 2009). En effet, la culpabilité peut-être perçue comme un signal prédisant une éventuelle future punition de la part des autres agents (Bos and Güroğlu, 2009). Par ailleurs, ce sentiment prosocial serait un facteur important pour créer une éventuelle coopération au cours des interactions entre individus (Bos and Güroğlu, 2009). Ce résultat appuie donc l'hypothèse soutenue par plusieurs études qui rapporte une implication du vmPFC dans la génération et le traitement des émotions sociales (Grossman et al., 2010; Koenigs et al., 2007; Rilling and Sanfey, 2011; Roy et al., 2012).

Le cortex préfrontal ventromédian intervient à plusieurs niveaux et travaille de concert avec d'autres régions lors du processus décisionnel social (Roy et al., 2012). Cette structure cérébrale permet le traitement des informations sociales et fournit en retour un signal exploitable par d'autres centres neuronaux, le striatum ventral par exemple (Dunne and O'Doherty, 2013; Lee et al., 2012; O'Doherty, 2011; Roy et al., 2012; Rudebeck et al., 2008).

III.3. Implication de l'insula dans la décision sociale

Comme nous l'avons vu précédemment, de nombreux travaux sur les interactions sociales ont montré que l'activité dans le cortex insulaire modulait les décisions personnelles lors de jeux économiques (Rilling et al., 2008; Sanfey et al., 2003; Wright et al., 2011). Ainsi, Rilling et collaborateurs (2008) ont étudié la réponse neuronale lors de l'absence de coopération, au cours de séquences itératives du jeu du dilemme du prisonnier. Les résultats de cette étude ont montré que la région antérieure de l'insula était plus activée lorsque le sujet n'obtenait pas en retour la coopération de l'agent qui lui faisait face. De plus, l'activation de cette structure cérébrale prédisait la défection de l'agent lors de l'interaction suivante (Rilling et al., 2008). Ces données légitiment les conclusions rapportées par King-Casas et collaborateurs (2008) qui suggéraient que, chez des patients atteints par un trouble de la personnalité, l'impossibilité à maintenir la coopération était liée à un dysfonctionnement de l'activité dans la région antérieure du cortex insulaire (King-Casas et al., 2008).

L'absence de coopération lors d'interactions sociales s'accompagne généralement de sentiments sociaux aversifs (i.e., colère, indignation) envers la personne qui ne respecte pas les normes sociales ambiantes. C'est pourquoi dans un premier temps, ce pattern d'activation dans l'insula a souvent été associé aux émotions sociales à valence négative, telle que l'aversion à l'iniquité (Lamm and Singer, 2010; Rilling and Sanfey, 2011; Schaich

Chapitre I : Contexte social et prise de décision

Borg et al., 2008) ou encore l'exclusion sociale (Cristofori et al., 2012; Masten et al., 2009) par exemple. Néanmoins, Singer et collaborateurs (2006) suggèrent que la région antérieure du cortex insulaire est également impliquée dans le traitement de l'empathie. En effet, les résultats montraient que cette structure cérébrale était plus activée quand les sujets observaient des individus qu'ils considéraient comme intègres recevoir un choc électrique (Singer et al., 2006). Par la suite, d'autres études ont confirmé l'implication de cette structure cérébrale dans la compassion au sein du réseau relationnel (Hein et al., 2010) ou pour des personnes avec lesquelles le sujet n'avait jamais interagi (Immordino-Yang et al., 2009; Ma et al., 2011).

Pris ensembles, ces résultats suggèrent que le rôle de la région antérieure de l'insula ne se limite pas seulement au traitement des émotions sociales conscientes à valence négative lors des interactions sociales, mais que sa fonction s'étend aussi à celles définies comme positives (Craig, 2009, 2011; Singer et al., 2009).

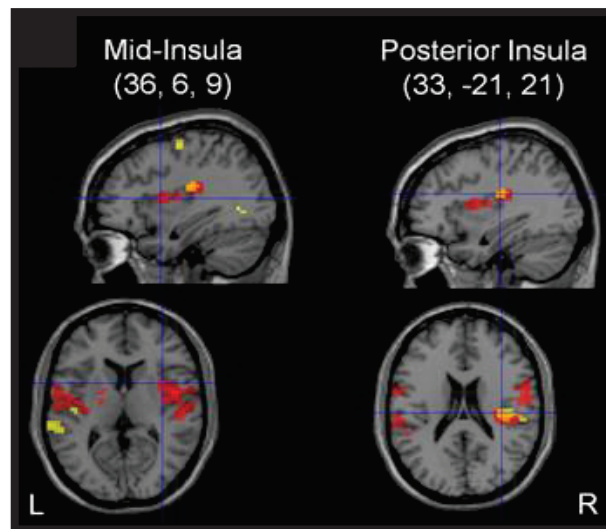


Figure 25 : Traitement de l'iniquité et du contexte social dans l'insula. La corrélation entre l'activité cérébrale et l'iniquité montre une activation dans l'insula postérieure (en jaune), suggérant que cette région est impliquée dans le traitement de la valeur objective de l'iniquité. Tandis que l'interaction entre les différentes conditions montre une activation dans la région médiane de l'insula (en rouge) suggérant que ce secteur est impliqué dans le traitement du contexte social, d'après Wright et al. (2011).

Par ailleurs, certains travaux suggèrent une régionalisation du traitement des informations sociales dans l'insula. En effet, Wright et collaborateurs (2011) en manipulant la perception de l'équité en fonction du contexte social, montrent une activation dans les régions postérieure et médiane de l'insula (**Figure 25**). Plus précisément, ceux-ci suggèrent que la valeur objective de l'équité est encodée dans la région postérieure de l'insula, tandis que le contexte social serait un paramètre traité par sa région médiane (Wright et al., 2011). Ces données accréditent l'hypothèse d'une organisation fonctionnelle du cortex insulaire. Ainsi, la région postérieure serait impliquée dans le traitement de la valeur concrète d'une information et la portion médiane dans l'intégration du contexte. Tandis que l'insula

Chapitre I : Contexte social et prise de décision

antérieure permettrait, quant à elle, la représentation des émotions et du ressenti de façon consciente (Craig, 2009; Lamm and Singer, 2010; Paulus and Stein, 2006; Singer et al., 2009).

Les réseaux cérébraux de la décision sociale engagent une grande variété de structures cérébrales (**Figure 22**), qui vont chacune traiter une partie des informations. Historiquement, de nombreux travaux ont mis en évidence l'influence de modulateurs internes et externes sur l'activité des neurones dopaminergiques ainsi que celle de leurs projections striatales et frontales, plus particulièrement celles du vmPFC (Bos et al., 2007; Engelmann and Hein, 2013; Grabenhorst and Rolls, 2011; Rangel and Clithero, 2012; Rangel and Hare, 2010). Cependant, de récentes études ont étendu ces résultats aux échanges interpersonnels ; suggérant que l'évaluation des options, lors du processus décisionnel, est très dépendante de l'interaction dans laquelle est impliquée l'individu (Engelmann and Hein, 2013; Mohr et al., 2010; Pessoa, 2010b; Rilling and Sanfey, 2011). Ainsi, le contexte social serait un facteur important qui permettrait de moduler l'issue de nombreux processus décisionnels interactifs.

IV. Etude de l'aversion aux inégalités lors de prises de décisions économiques en situation sociale et individuelle

IV.1. Problématique et objectifs

La socialisation est conçue comme la construction d'une identité sociale dans et par l'interaction (Cooley, 1902; McIntyre, 2002). En effet, les échanges interpersonnels sont un facteur essentiel de la cohésion sociale dans notre société moderne et permettent, non seulement, à l'individu l'apprentissage des normes et coutumes qui régissent les relations entre agents, mais également de se construire un réseau relationnel indispensable à sa survie (van Schaik and Burkart, 2011; Seo and Lee, 2012; Thornton and Clutton-Brock, 2011). Ainsi, ces interactions interpersonnelles, au même titre que l'environnement social, lui permettront très tôt de se construire une personnalité (Bos et al., 2013; Van Overwalle, 2009; Webster and Ward, 2011), et par la suite, influenceront également son comportement dirigé vers un but (Rilling and Sanfey, 2011; Webster and Ward, 2011).

Les travaux de neuroéconomie expérimentale ont rapporté que lors des dyades interindividuelles, l'agent ne déployait pas la stratégie rationnelle proposée par la théorie des jeux qui stipule que l'individu va adopter un comportement intéressé qui lui permettra de maximiser son profit personnel (Lee, 2008; Neumann and Morgenstern, 2007). Ainsi au

Chapitre I : Contexte social et prise de décision

cours de ces échanges, ce dernier ne serait pas uniquement motivé par son propre intérêt, mais serait également influencé par une évaluation complexe de l'interaction sociale et des normes qui la régissent, suggérant un rôle important des émotions sociales, notamment l'aversion à l'iniquité, pendant le processus décisionnel (Civai et al., 2010; Güth et al., 1982; Knight, 2012; Robert and Carnevale, 1997). Plus spécifiquement, les agents averses à l'inégalité dans le partage des ressources présentent une fonction d'utilité affectée négativement par la différence entre les allocations attribuées à chaque individu impliqué dans l'interaction (Fehr and Schmidt, 1999).

En outre, de nombreux travaux comportementaux ont montré que cette déviation décisionnelle, par rapport à la stratégie rationnelle proposée par la théorie des jeux, pouvait être accentuée lors d'interactions plus complexes, notamment celles impliquant un groupe (Pfister and Böhm, 2012; Song, 2008; Wildschut et al., 2007). En effet, les individus se comportent différemment qu'ils soient impliqués dans une dyade interpersonnelle ou engagés dans des interactions intergroupes. Ce phénomène a été défini sous le terme d'effet de discontinuité interpersonnelle/intergroupe et se traduit généralement par un comportement plus agressif envers les membres n'appartenant pas au réseau relationnel (Schopler and Insko, 1992; Song, 2008; Wildschut and Insko, 2007; Winkvist and Larson, 2004). Par ailleurs, ce biais cognitif serait suffisamment robuste pour influencer le processus décisionnel individuel, en l'absence de contacts directs, entre les membres d'un même groupe, lors de l'interaction (Song, 2006; Wildschut et al., 2007).

Partant de l'hypothèse que les centres neuronaux associés à l'aversion à l'iniquité ne répondent pas de la même façon en fonction du contexte social (Engelmann and Hein, 2013; Tricomi et al., 2010). Et, en nous inspirant du *paradigme du groupe minimal* (Tajfel, 1970) qui définit que la formation d'un groupe génère une préférence pour l'endogroupe et/ou une hostilité vis-à-vis de l'exogroupe (i.e., « *ingroup bias* » en anglais), nous avons étudié l'influence de l'interaction sociale sur les centres neuronaux généralement impliqués dans les échanges économiques interpersonnels modélisés par le jeu de l'ultimatum et associés à l'aversion à l'iniquité (Rilling and Sanfey, 2011; Sanfey et al., 2003). En outre, nous avons mis en évidence les corrélats neuronaux qui pourraient expliquer le comportement plus agressif observé lors des interactions entre les groupes défini sous le terme d'effet de discontinuité interpersonnelle/intergroupe.

Pour cela, les participants devaient répondre à des échanges économiques qui leurs étaient soit directement destinés ou adressés à leur groupe et provenant soit d'une personne seule, ou d'un autre groupe (**Figure 26**).

IV.2. Article 1 : Dissociating neural systems for inequity aversion in group versus individual decision making

Cet article est actuellement en préparation. Pour en faciliter la lecture, les figures ont été intégrées dans la section résultats auxquelles elles se réfèrent. La table de coordonnées anatomique a été insérée à la fin de l'article à la suite de la section *references*.

Dissociating neural systems for inequity aversion in group versus individual decision making

Romuald Girard¹, Romain Ligneul¹, Pierre Wydoodt¹ and Jean-Claude Dreher¹

¹ Center for Cognitive Neuroscience, Reward and Decision Making Group,
CNRS, UMR 5229,
69675 Bron, France

Manuscript informations : 307 words in the abstract, 967 words in introduction, 1764 words in discussion, 32 pages, 5 figures, 1 table

Conflict of interests : The authors declare no competing financial interests.

Chapitre I : Contexte social et prise de décision

Abstract

A fundamental question in social decision-making is to know whether an individual behaves differently when making decisions on behalf of a group than for himself. As a consequence, another key question is a better understanding whether individuals behave differently when facing a single individual than when facing a group. To know whether the brain processes differently economic decisions related to inequity aversion in these different situations, we used event-related fMRI in a new 2*2 factorial design with a single-shot repeated fairness game (ultimatum game) in which a subject in the scanner responded to monetary offers, either for himself or on behalf of his group (A), facing either a single individual or another group (B). Regression analysis based on choice behavior showed that more offers were rejected when playing on behalf of one's own group than for oneself and when facing a single individual than the opponent group. Using a new computational inequity aversion model, we estimated the probability of accepting the monetary offer as a function of relative inequity (i.e., a contextual metric of fairness), agent type (for oneself/on behalf of own group A) and opponent type (single individual/adversary group B). Then, we searched for brain regions showing BOLD response correlating with these parameters using model-based fMRI. When facing a single individual, as compared to an opponent group, a steeper correlation between BOLD response and inequity aversion was observed in the inferior frontal gyrus, anterior insula and caudate nucleus. Moreover, when individuals made decision on behalf of their group, responses in the posterior insula and amygdala showed a more robust correlation with inequity aversion compared to decisions for themselves. Taken together, these results indicate that distinct valuation systems are engaged with relative inequity according to the type of opponents subjects are facing (single individual/group) and according to their sense of responsibility (on behalf of their group/for themselves).

KEY WORDS: fMRI, insula, neuroeconomics, social exchanges, interindividual-intergroup discontinuity effect

Chapitre I : Contexte social et prise de décision

Introduction

With the broad emerging field of neuroeconomics, it is now accepted that humans are irrational decision makers, especially during social strategic interactions. In such situations, standard economic theories have predicted that individuals will behave in a self-interest manner (Camerer and Fehr, 2006; Fehr and Camerer, 2007). However, many experimental works concluded that humans are not only influenced by their narrow financial self-interest, but rather by a complex subjective interpretation of the social interaction, norms and fairness (Civai et al., 2010; Güth et al., 1982; Knight, 2012; Nowak et al., 2000; Robert and Carnevale, 1997).

Moreover, social psychology studies have provided compelling evidences that inclusion in social exchanges of a third party can emphasize impairment of decision making process (Ambrus, 2009; Civai et al., 2010; Kocher and Sutter, 2007). Specifically, intergroup exchanges are significantly more competitive and less cooperative than inter-personal interactions, even when subjects only make a decision on behalf of their group (Song, 2008; Wildschut et al., 2007). This finding has been defined as interindividual-intergroup discontinuity effect (Song, 2008; Song et al., 2004). The general tendency of groups to behave more aggressively has been explained by the loss of individuality leading, greater anonymity within the group, social reinforcement of aggressive behavior and development of a primitive and selfish behavior (Elbittar et al., 2004; Wildschut et al., 2003).

During social exchanges, fairness is an universal concept strengthening institutions and society as a whole (Hsu et al., 2008; Rawls, 1999) and defined as how an intentional agent should divide resources among subjects involved in the interaction (Kahneman and Miller, 1986; Kahneman et al., 1986). Social preference theories sustained fairness hypothesis to explain deviation from a normative theoretical behavior in bilateral bargaining, arguing that altruistic punishment of norms violators might motive individuals to reject offers perceived as insulting. A few neuroimaging studies examined this hypothesis, suggesting that punishment of unfair behaviors might involve higher activation in reward circuitry (de Quervain et al., 2004; Singer et al., 2006) as charitable donations studies (Harbaugh et al., 2007; Moll et al., 2006) and fairness in economic-exchange tasks have showed (Tabibnia et al., 2008).

The ultimatum game (i.e., UG) is one of most commonly task adopted way to study emotionally-driven behavior (Güth et al., 1982). In his classic version, the proposer has to decide a split of an initial endowment between him and the responder. If the responder accepts the offer, money is shared as agreed; otherwise, none of them receives money.

Chapitre I : Contexte social et prise de décision

Thus, during decision making, responder faces a conflict; if he is only motivated by his economic self-interest he would accept every kind of offers in order to maximize his/her own payoff. However, if his concerns for reciprocity and equity motivate him, he would reject low offers because he perceived them as unfair and inequitable (Fehr and Camerer, 2007; Knoch et al., 2006).

In the first neuroimaging UG study, investigating recipient' behavior, Sanfey and collaborators (2003) reported a differential activation of bilateral dIPFC, anterior insula and anterior cingulate cortex (i.e., ACC), when comparing the processing between unfair and fair offers during decision-making process. Authors suggest that this neural network represents the inherent duality of UG task between emotions considerations (i.e., anterior insula) and cognitive control (i.e., dIPFC); while ACC might be involved in the monitoring of this conflict (Sanfey et al., 2003).

Indeed, the insular cortex has been involved in mapping interoceptive states associated with emotional experience (Damasio, 1994). Specifically, many studies suggest that body's physiological state may be integrated in posterior insula, then processed in anterior part where it becomes consciously accessible, enabling an adaptive behavior according to the context (Craig, 2003, 2009; Menon and Uddin, 2010). In this manner, during social exchanges, many studies argue that anterior insula is more precisely involved in the detection and reaction to social norms violations (Bolling et al., 2011; King-Casas et al., 2008; Rilling et al., 2008; Spitzer et al., 2007; Strobel et al., 2011).

In our study, assuming choice as the outcome of neural process implementation involving subjective (i.e., relative inequity) and contextual components (i.e., outcome payoff and social exchange), we manipulated social interaction and fairness as self-centered on inequity aversion. Applying a new 2*2 factorial iterated UG design, we tried to disentangle social from emotional component of neural decision-making process during social interactions. Defining relative inequity formalism, based on inequality aversion model (Fehr and Schmidt, 1999), we predicted changes in the proportion of acceptance as a function of the offer and the social context; then, we estimated a numerical measure of contextual inequality aversion, which quantifies how fairness influences decision making process during social exchanges (Messick and McClintock, 1968). Then, we applied both objective relative inequity and individual contextual inequity aversion parameter to functional magnetic resonance imaging (i.e., fMRI) analysis.

Behaviorally, we predicted a negative correlation between acceptance rate and relative inequity. Moreover, according to the social context, we hypothesized that individuals'

Chapitre I : Contexte social et prise de décision

behavior should be qualitatively different from interpersonal exchange, and that subjects should be prone to behave more aggressively during intergroup interactions.

At neural level, we predicted a differential activation in brain areas generally involved in cognitive control (i.e., dlPFC and vlPFC) and social emotional process (i.e., insula) during dyadic interactions according to the social exchange (Rilling and Sanfey, 2011). Indeed, within insula, many studies suggested that anterior part might be involved in the consciousness (Craig, 2003, 2009) and integration of social emotions during decision making process (Critchley et al., 2004; Singer et al., 2009), whereas inequity somatovisceral sensations related and primary quantities might be processed in posterior part (Hsu et al., 2008; Wright et al., 2011). Moreover, we also predicted increased activity in amygdala during group-representatives exchanges as suggested by many experimental economic studies on interindividual-intergroup discontinuity effect (Song, 2008; Wildschut et al., 2003), and neuroimaging works on cooperation and outgroup considerations (Mitchell et al., 2009; Singer et al., 2004).

Chapitre I : Contexte social et prise de décision

Material and Methods

Subjects and group favoritism

Twenty three right-handed Caucasian French males (mean age: 22, SD: 2.4, range: 18 - 26 years), undergraduate students were recruited, following procedures approved by the local ethics committee. All subjects were free of past, current medical or psychiatric illness, at the moment of the inclusion. One subject has been excluded from the analysis as accepted all offers during fMRI session.

Before being included in the study, subjects performed the Beck Depression Inventory (Beck et al., 1961) (mean score: 1.13, SD: 1.58) and Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971) (mean score: 0.8, SD: 0.16). Then, during a short debriefing, following fMRI session, subjects fulfilled French versions of the Temperament and Character Inventory (Cloninger, 1994; Trudel et al.) and Aggression Questionnaire (Buss and Perry, 1992).

At the time of the baseline visit, to reinforce the social nature of the task, three subjects were always present in the lab and could interact together. Experimental paradigm was based upon two minimal groups (Tajfel et al., 1971), made up with three persons each. In order to develop group favoritism feeling, it was explained to subjects that they were placed into one of the two groups (i.e., A or B) based on their answer to a simple visual perception task, in which they had to determine the number of red points on a black background displayed on a computer screen. Indeed, studies have shown that even when arbitrary in- and outgroups are created in laboratories with virtually meaningless distinctions (Livingstone et al., 2011; Tajfel, 1970; Tajfel et al., 1971), subjects develop a sense of attachment and belonging towards members of one's in-group over out-group members.

Iterated Ultimatum Game Task

The task implementation and response collection was monitored using Presentation software (Version. 14.5, www.neurobs.com). Each fMRI session was composed of 4 conditions, one per run, lasting approximately 11 minutes and counterbalanced across subjects: Myself against an individual (i.e., MvI), Myself against a group (i.e., MvG), On behalf of my group against an individual(i.e., GvI) and On behalf of my group against a group (i.e., GvG). Thus according to the condition (**Figure 26.B**), subject had to make a decision either for himself (i.e., For myself) or for his group (i.e., On behalf of my group); from a

Chapitre I : Contexte social et prise de décision

proposer who could be an individual without group affiliation (i.e., Individual Confrontation) or adverse group (i.e., Group Confrontation).

The subjects had to accept or reject monetary offers from a proposer, by pressing response buttons held in each hand (i.e., left hand for accepting, right otherwise). Every trial began by showing a cue, lasting 1 second, with a contextual icon: a blue man for “*For myself*” or three red men for “*On behalf of my group*”; above a single face for *Solo confrontation* or triplet of faces for *Group confrontation*. Then, a rectangle was framed with, from top to bottom: a specific statement, referring proposer’ name and offer, two-colored stacked horizontal bar, illustrating the amount allocation between protagonists, and “*I Accept*” on the left, “*I Reject*” on the right. Finally, according to subject choice, answer enlarged and bolded. If player did not make his decision within 5 seconds, a screen with “*Pay Attention*” was displayed for 1 second; trial was aborted and presented again at the end of the sequence (**Figure 26.A**). The trial ended with an Inter Stimuli Interval (i.e., ISI) of 3.5 ± 2 seconds. During each sequence, 6 kinds of offer (i.e., 2, 3, 4, 5, 7.5 and 10 Euros) were presented 15 times each intertwined with 10 controls condition.

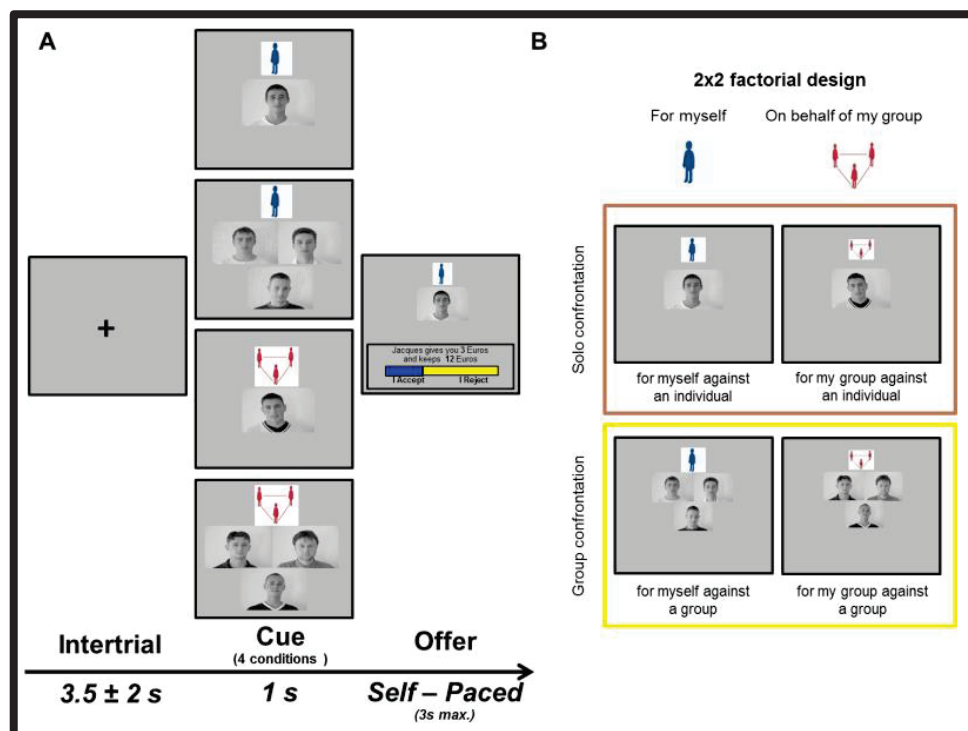


Figure 26 : Experimental design. (A) In a new iterated ultimatum game task, we manipulated both fairness, as self-centered inequity, and social exchanges. Subject had to make a decision for himself or on behalf of his group, facing a single individual or a group. (B) *2x2 factorial design*. According to the condition, subject (i.e., the responder) had to make a decision either for himself (i.e., *For myself*) or for his group (i.e., *On behalf of my group*). The proposer could be an individual without group affiliation (i.e., *Individual Confrontation*) or from a triplet of outgroup members (i.e., *Group Confrontation*).

Several rules were explained to participants before scanning. First, the initial endowment was 15 euros, and the proposer had to share at least 2 euros. Second, for group

Chapitre I : Contexte social et prise de décision

confrontation, the three group B memberships negotiated among themselves before. Third, the whole payoff resulting from solo confrontation will be paid to subject in full. While, the overall group confrontation payoff was shared in equal part between group B memberships. Finally, experimenter explained to the subject that he will justify his representative' choices in front of three members of his group, scanned the day.

Social stimuli

Three hundred and sixty faces were selected from different databases (e.g., Valstar M.F., Pantic M., 2010; Langner, O. et al., 2010; F.Tarrés, A. Rama, "GTAV Face Database" available at <http://gps.tsc.upc.es/GTAV/ResearchAreas/UPCFaceDatabase>), according to the following criteria. First, all faces presented during cue screen had to be neutral; even if influence of facial expressions from out-group members are unclear, numerous studies support the hypothesis that individuals are receptive to cultural ingroup members facial expressions (Ekman et al., 1987; Elfenbein and Ambady, 2002), and can influence their own emotions as well (Weisbuch and Ambady, 2008). Second, stimuli presented had to be Caucasian faces, in order to avoid cultural stereotypes (Knutson et al., 2007; Masten et al., 2011; Quadflieg et al., 2009) during decisions-making process, and of similar age of the subjects (Camerer, 2003; Sutter, 2007). In addition, all stimuli were grayscale images with same parameters (resolution: 72 x 72 ppi, dimensions: 320 x 240 pxl). Finally, offer and faces were counterbalanced across subjects; moreover, during group confrontation three faces could not be presented together twice. Using name database, one hundred and eighty first names were selected according to their French connotations and presented during solo confrontation.

Behavioral modeling

We fitted individual behavioral data according to both a psychometric and an economic model. In psychometric analysis, we performed a logistic regression [1] using the statistical software package Stata (v.12, available at <http://www.stata.com>). This model defined the individual probability of accepting the split as a function of the offer, the partner (i.e., myself or my group) and the opponent (i.e., an individual or a group).

$$p(\text{accept}|\text{offer}, \text{partner}, \text{opponent}) = \frac{1}{1 + e^{-(a*\text{offer} + b*\text{partner}*\text{offer} + c*\text{opponent}*\text{offer} + d)}} \quad [1]$$

Chapitre I : Contexte social et prise de décision

With a , b , c and d the parameters estimated by the logistic regression. Moreover, to disentangle unfair from fair offers, we estimated for each social condition an individual decision threshold defined as the offer rejected 50% of the time. Thus, according to the condition, we classified unfair offers as lower than individual decision threshold and fair otherwise.

For economic analysis, a hypothesis often used to explain irrational rejections of low offers in the UG is inequality aversion (Fehr and Schmidt, 1999). Thus, to model individual social utility, we tested and compared three inequity aversion formalisms, by implementing a binary logistic regression utility model [2].

$$p(\text{accept}) = \frac{1}{1 + e^{-\frac{U}{\lambda}}} \quad [2]$$

The first we used was Fehr and Schmidt inequality aversion model [3] in which player payoff is weighted against the squared deviations between his payoff and what other gets.

$$U_{(\text{offer}, \text{condition})} = X_{\text{resp}} - \alpha_{\text{cond}} * \frac{1}{n_{\text{tot}} - 1} * (X_{\text{prop}} - X_{\text{resp}}) \quad [3]$$

Then, we applied inequity aversion formalism proposed by Wright and al. (2011). In this simpler form, the subjective value of the offer is calculated by weighting the self-regarding component (i.e., the amount of the offer) against the others-regarding component (i.e., the amount kept by the proposer) (Wright et al., 2011).

$$U_{(\text{offer}, \text{condition})} = X_{\text{resp}} - \alpha_{\text{cond}} * (X_{\text{prop}} - X_{\text{resp}}) \quad [4]$$

Finally, these definitions of utility were not indicative in our study, since they did not consider the allocating resources created by the social context. Consequently, we defined utility [5] with a relative inequity term [6] as:

$$U_{(\text{offer}, \text{condition})} = X_{\text{resp}} - \alpha_{\text{cond}} * (\text{relative inequity}) \quad [5]$$

Chapitre I : Contexte social et prise de décision

With

$$Relative\ Inequity = \left(\frac{X_{prop}}{N_{prop}} - \frac{X_{resp}}{N_{resp}} \right) [6]$$

Where N_{prop} and N_{resp} is the number of subjects involved in the trial according to the condition. During *Solo confrontation* and *Group confrontation*, N_{prop} is successively 1 and 3; whereas *For myself* and *For my group*, N_{resp} is 1 and 3.

In each inequity aversion model used, X_{resp} was the amount proposed to the responder in the trial and X_{prop} the amount kept by the proposer, n_{tot} the number of subjects implicated in the ultimatum game for the trial, α and λ individual contextual parameters.

α individual parameter is defined as “envy” and quantifies how much a subject is sensitive to inequality. A weight of $\alpha=0$, corresponds to a pure self-regarding behavior, subjects can be considered as indifferent to other player’s payoff, but will be more likely to accept lower offers in order to maximize his own. An individual characterized by a higher alpha is more averse to inequity. His behavior is not only driven by his own self-interest, but subject ensures also that allocation of material payoffs becomes more equitable between different protagonists involved in the interaction (Fehr and Camerer, 2007; Fehr and Schmidt, 2006; Schmidt, 2009). Therefore, subject will reject lower offers with the intention to create parity between individuals involved in the game. So for each trial, expected utility is approximated from subtracting offer (i.e., suggested by the proposer) a term inequity, modulated by the envy individual parameter.

λ individual relevance choice parameter reveals how subject judge offer utility. Thus, $\lambda=0$ corresponds to a pure random choice; this means subject makes no difference between low and high offers. On the contrary, higher value indicates subject more often makes a decision that grants the best utility.

For each inequity aversion computational model, the individual parameters α and λ were optimized using a least square method, implemented in Matlab (v.7.10, available at <http://www.mathworks.com>). Then to determine the best fitting model, Akaike Information Criteria corrected (i.e., AICc) were calculated for each model (Akaike, 1980).

Moreover, individual “envy” parameters estimated depending on the condition were normalized (i.e., mean=0, SD=1). Indeed, many of studies using ultimatum game were based on the direct interaction between two individuals. In order to compare each estimated “envy” parameters across a subject and social exchange, one way was to standardize them.

Chapitre I : Contexte social et prise de décision

fMRI data acquisition

Subjects were first asked to read the instructions. To ensure that subjects understood the task, they were trained on a practice version outside the scanner. Then, they were seated inside the MRI device and invited to find an optimal position. During functional sequences, stimuli were back-projected onto a screen located at the head of the scanner and were viewed through a mirror mounted on the head coil.

Functional images were obtained using a 1.5 T Siemens Magnetom Sonata Maestro Class MRI System (Siemens, Munich, Germany). In a first time, two automated shims procedures were completed; the first covered the whole brain, whereas the second was localized in the orbito-frontal region. Even if we performed higher order shimming for EPI, there are typically residual magnetic field inhomogeneities that cause regional echo-planar images distortions in key brain areas for our study. Inhomogeneities distortions-related maps were computed by measuring the phase of non-EPI gradient echo images at two echo times (5.19 ms for the first echo, and 9.95 ms for the second). Finally, four whole-brain functional sequences were performed using an EPI T2 weighted sequence (TR/TE=2500/60 ms, flip angle = 90°; FOV = 22 cm, acquisition matrix = 64 x 64, slices thickness = 4 mm). A tilted plane acquisition (30° off of the anterior commissure-posterior commissure line) was used in order to optimize functional sensitivity in the orbitofrontal cortex (Weiskopf et al., 2006).

In a second time, an axial high-resolution anatomic T1-weighted sequence (TR/TE = 1970/3.93 ms, inversion time TI = 1100 ms, FOV = 256 mm, acquisition matrix = 256x256, slice thickness = 1mm, number of slices = 26) along anterior commissure/posterior commissure (i.e., AC/PC) line and covering the whole brain was also acquired.

Images Analysis

Data were analyzed using SPM8 software (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK). The four initial functional images were discarded in order to use only data acquired during steady state magnetization. Then, images were corrected for spatially realigned to the first image from the first session, and unwrapped to correct for geometric distortions. Warp correction was accomplished using phase maps calculated with Fieldmap SPM toolbox. For each participant, T1-weighted anatomical image was coregistered with the mean EPI, segmented into white and grey matter. Then grey matter and EPI were each normalized using a standard Montreal Neurological Institute (i.e., MNI) space template conforming to the Talairach orientation system (Talairach and Tournoux, 1988) by applying a 12-parameter affine transformation followed by a nonlinear warping

Chapitre I : Contexte social et prise de décision

(Ashburner and Friston, 1999). The computed transformation parameters were, then applied to all of the functional images, interpolated to a final voxel size of $3 \times 3 \times 3$ mm³. Finally, a spatial smoothing was applied using a Gaussian kernel with full-width at half maximum (FWHM) of 8 mm and finally, scaled across scans.

After preprocessing, statistical parametric maps were computed from local MR signals, as an event-related design using linear multiple regression for each subject. At the single-subject level, fMRI time series were regressed onto two composites general linear model (i.e., GLM) where the onsets of the cues and control condition were representing by a thick function analysis convolved with a canonical hemodynamic response function. The stimulus delta functions were separated into four regressors depending of the conditions (i.e., *MvI*, *MvG*, *GvI* or *GvG*) and parametrically modulated by relative inequity [6], in order to isolate activity correlating with specific components of the economic model used and his relationship with social context. To correct for motion artifact, subject-specific realignment parameters were modeled as covariates of no interest.

The results from the individual subject level were submitted to a 2x2 ANOVA design across partner (i.e., *myself*, *my group*) and opponent (i.e., *an individual*, a group) in which subjects were treated as a random effect. In addition, the individual normalized “envy” parameter estimated was added as a second-level condition covariate on relative inequity regressors. The two main effects analysis were performed using cluster-based statistics ($p < 0.001$, FWE $p < 0.05$) to define significant activations on both their intensity and spatial extent (Friston et al., 1993).

Region Of Interest Analysis

Regions Of Interest (ROI) were used to determine consistent patterns of BOLD responses to relative inequity, across subjects. ROI's were defined functionally from the whole brain second level analysis at pick voxel. Beta values extraction and statistics were performed using MarsBaR toolbox (v. 0.43, available at www.marsbar.sourceforge.net). In order to depict the pattern of signal across conditions, ROI analysis were conducted for the left anterior insula/iFG ($x=-48$, $y=20$, $z=-11$) and right dorsal striatum ($x=6$, $y=2$, $z=4$) for *Solo confrontation compared to Group confrontation* main effect. Results showed that the differences in slopes illustrates that activity was positively correlated with relative inequity in these brains regions for *Solo confrontation* contrast and negatively otherwise.

In the second main effect *On behalf of my group compared to For myself*, ROI analysis were performed in right extended amygdala ($x=18$, $y=-10$, $z=-14$) and posterior insula ($x=-39$, $y=-22$, $z=16$). Results showed the same pattern as above, relative inequity was

Chapitre I : Contexte social et prise de décision

positively correlated with cerebral activity in these regions for *On behalf of my group* contrast, and negatively otherwise.

Results

Behavior

Choice behavior analysis

On average, subjects accepted 51.2% (SD = 16.1%) of the split, regardless offer or condition. Using logistic regression to confirm consistency of our results with others studies on ultimatum game, we first collapsed all the conditions in order to identify effect of the offer on the acceptance rate. Thus, as already reported by previous studies on UG (Camerer, 2003; Fehr and Schmidt, 1999), subjects' acceptance rate and offer were positively correlated (logistic regression, $\text{offer}=1.47$, $p<0.001$). More precisely, unfair offers, as defined by estimated decision threshold, were accepted about 8.3% (SD: 18.1%), while fair about 95.5% (SD: 13.6%). Moreover, subjects were more likely to accept lower offers when they were facing a group ($\text{offer} \times \text{opponent}=0.43$, $p<0.001$), as well as they played for themselves (logistic regression, $\text{offer} \times \text{partner}=-0.2$, $p<0.001$) (**Figure 27**).

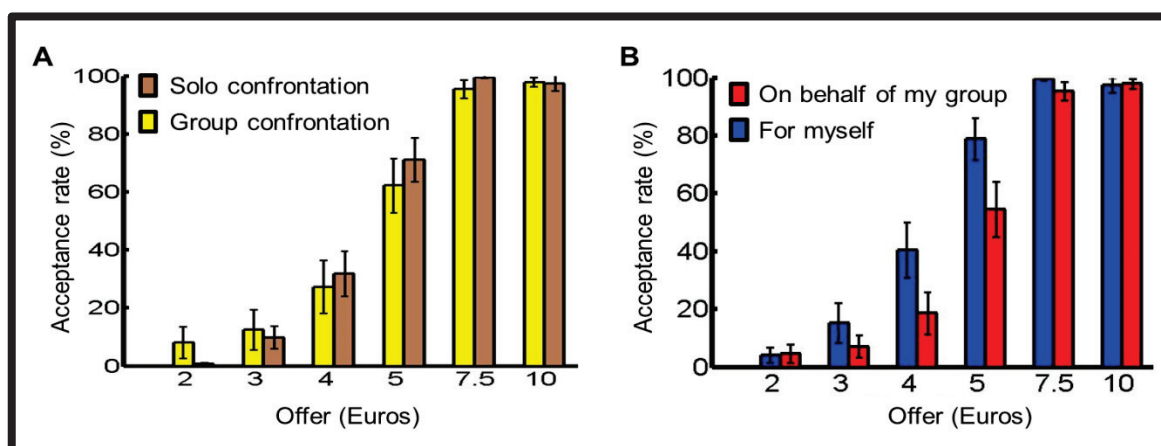


Figure 27 : Behavioral results. (A) When facing an individual, subjects were more likely to reject lower offers (logistic regression, $p<0.001$). (B) When subjects made decision on behalf of their group, they were more likely to reject lower offers (logistic regression, $p<0.001$).

The Inequity Model

In order to ensure that relative inequity model was the best behavioral fitting model for our paradigm, Akaike Information Criteria corrected (AICc) were calculated for each model: Fehr and Schmidt inequity aversion model (AICc=17.6), inequity aversion formalism proposed by Wright (AICc=10.3) and relative inequity model (AICc= 13.3). The relative probability that inequity aversion formalism proposed by Wright minimized the estimated information loss compared to relative inequity model was not significant ($p>0.05$). Moreover,

Chapitre I : Contexte social et prise de décision

Spearman's rank correlation coefficient r was calculated from predicted value and behavioral choice for each condition. Results showed no statistic differences between modeled and observed data, estimated by least square method ($r=0.93$, $p<0.001$). Thus, we decided to use relative inequity model that permitted a best predictive allocation to different protagonists involved in the game, during decision-making process.

Then, correlation between "envy" parameter estimated and acceptance rate were calculated for each condition. As expected, self-regarding subjects (with a low "envy" parameter) accepted statistically more splits (linear regression, $p<0.01$). This result is consistent with previous studies (Ash, 2000; Falk et al., 2003; Knoch et al., 2006).

fMRI Results

Brain areas sensitive to social inequity

First, in order to isolate activity correlating with relative inequity, we performed a parametric regression analyses in each condition during the decision-making process. Then, using a 2x2 ANOVA design across partner (i.e., myself, my group) and opponent (i.e., an individual, a group), we tried to understand, at a brain level, the behavioral discrepancies observed in the two main effects (i.e., Solo confrontation compared to Group Confrontation and On behalf of my group compared to For myself).

Solo confrontation compared to Group confrontation

The first main effect analysis was achieved by comparing the two conditions when the subjects had to make a decision facing an individual with the two others when they faced a group. Mainly, we found statistic differences in relative inequity slopes in the vmPFC, the left anterior insula/inferior frontal gyrus complex and dorsal striatum, more precisely right caudate (**Figure 28, Table 1**). In these areas, ROI analysis showed that brain activity was positively correlated with relative inequity in solo confrontation, and negatively in group confrontation.

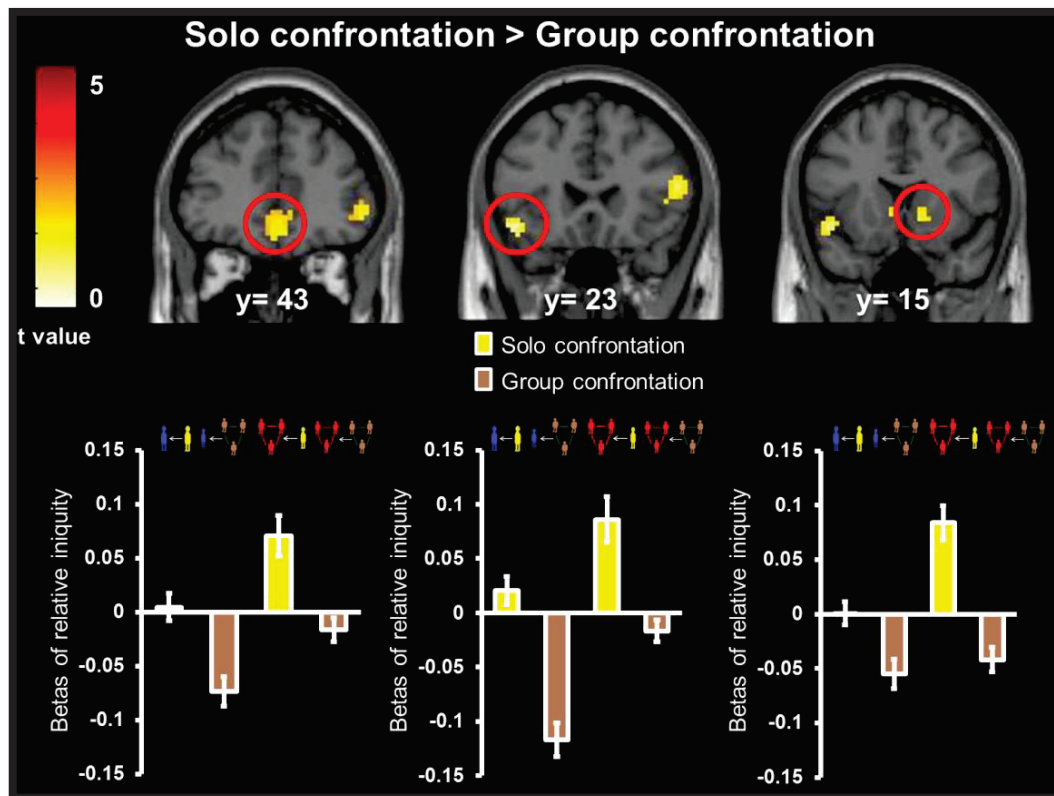


Figure 28 : Betas slope comparisons between solo confrontation and group confrontation. Relative inequity aversion slopes comparison (i.e., solo confrontation vs group confrontation) showed significant differences in **(left)** vmPFC ($x=3$, $y=41$, $z=-14$) involved in social valuation, **(middle)** left anterior insula/iFG complex ($x=-48$, $y=20$, $z=-11$) involved in detection and reaction to norms violation and **(right)** reward circuitry activation (right caudate; $x=6$, $y=2$, $z=4$). The activations in anterior insula/iFG and caudate survive whole-brain cluster-level correction ($p<0.05$ FWE corrected; threshold of $p<0.001$ used to define the clusters). The data are displayed at $p<0.001$ (uncorrected) at the peak voxel of the activation.

Moreover, comparison of relative inequity slopes reached a statistical significant level in a subset of brain areas associated to theory of mind (**Figure 29**). Thus, the superior temporal gyrus (BA 21, 39) bilaterally, the left angular gyrus (BA 39) and precuneus (BA 5) were also correlated with higher relative inequity in solo confrontation and negatively otherwise ($p<0.001$, uncorrected). In the opposite contrast (i.e., group confrontation compared to solo confrontation), no brain region showed increased activity with higher relative inequity ($p<0.05$, uncorrected). For presentation purposes, images are displayed at $p<0.001$ uncorrected unless otherwise stated.

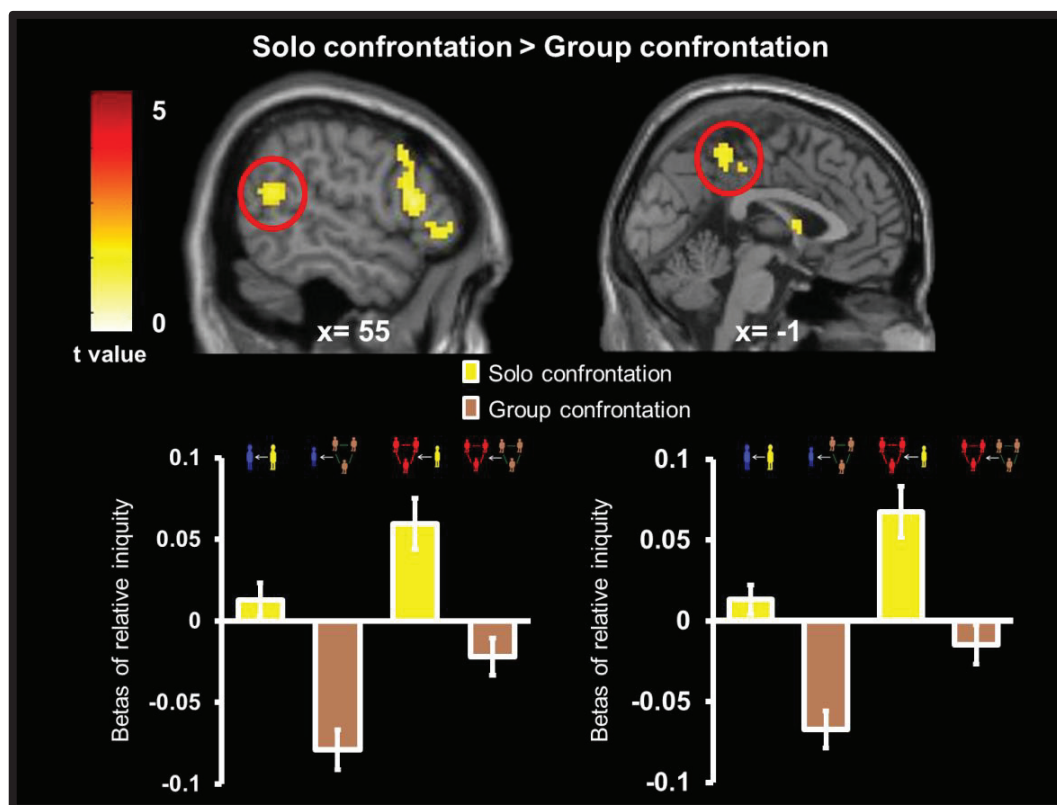


Figure 29 : Activation in TOM brain areas during solo confrontation exchange. Relative inequity aversion slopes comparisons reached a statistical significant level ($p < 0.001$, uncorrected) in the right (*left*) superior temporal gyrus ($x=54$, $y=-55$, $z=19$) and (*right*) precuneus ($x=3$, $y=-43$, $z=52$) during solo confrontation (i.e., compared to group confrontation). TPJ and precuneus may be involved in valuation of intentions behind actions, more precisely in judgments during decision making process (Van Overwalle and Baetens, 2009). The activations survive whole-brain cluster-level correction ($p < 0.05$ FWE corrected; threshold of $p < 0.001$ used to define the clusters). The data are displayed at $p < 0.001$ (uncorrected) at the peak voxel of the activation.

Direct side by side additional comparisons were performed in order to ensure that the activations were not related to the processing of the self-subject payoff. Thus, conditions with the same outcome for the subject were compared together. Results showed that activation in iFG/insula, striatum, vmPFC, STG and precuneus still reached a significant level suggesting that they were not related to the processing of the self-subject payoff.

On behalf of my group compared to For myself

The second main effect analysis was performed by comparing the two conditions when the subjects made their decision on behalf of their group with the two others when they made a decision for themselves. Results showed that when subjects made a decision on behalf of their representatives, brain activity was positively correlated with relative inequity in the posterior insula bilaterally (BA 48) and right extended amygdala (BA 34, 35) (**Figure 30, Table 1**).

Other brain regions, such as the left and right cingulate gyrus, cuneus and sub-gyral ; left anterior cingulate (BA 11), lingual gyrus (BA 18), lentiform nucleus (BA putamen) and

Chapitre I : Contexte social et prise de décision

middle temporal gyrus (BA 19) ; right superior temporal gyrus (BA 48), middle occipital gyrus (BA 37) and inferior frontal gyrus (BA 48) also showed increasing activities with higher relative inequity. No brain region showed increased activity correlated with relative in the opposite contrast, “For myself” compared to “On behalf of my group” ($p < 0.05$, uncorrected). For presentation purposes, images are displayed at $p < 0.001$ uncorrected unless otherwise stated.

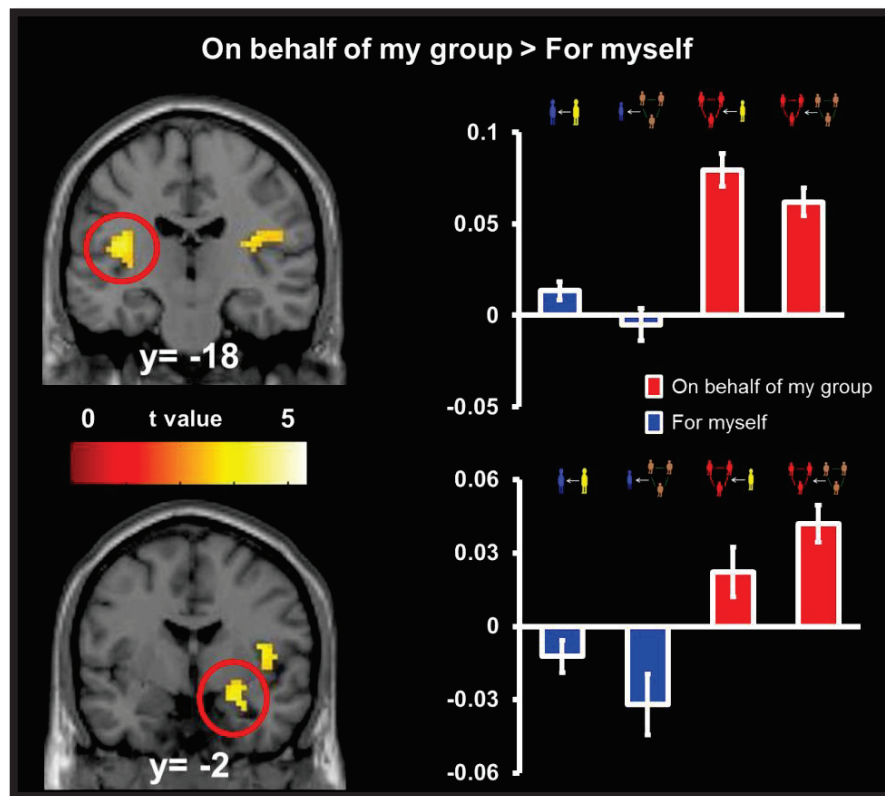


Figure 30 : Extended amygdala activation during group representatives' decision making process. When subjects made a decision on behalf of their representatives, relative inequity slope comparisons showed significant statistics differences ($p < 0.001$, uncorrected) in right amygdala ($x=24$, $y=-4$, $z=-11$) and left posterior insula ($x=-39$, $y=-22$, $z=16$). Functional-based ROI analysis showed that for lower offers (i.e., higher relative inequity) subjects activated more posterior insula and amygdala, when they made a decision on behalf of their group. This pattern suggests an emotional-driven decision making process, leading to a more aggressive behavior toward lower offers. The activations in posterior insula survive whole-brain cluster-level correction ($p < 0.05$ FWE corrected; threshold of $p < 0.001$ used to define the clusters). The data are displayed at $p < 0.001$ (uncorrected) at the peak voxel of the activation.

These results indicate that according to the social interaction (i.e., an individual or a group) and decision making outcome (i.e., myself or my group), distinct neural mechanisms for inequity aversion were engaged.

Chapitre I : Contexte social et prise de décision

Discussion

The goal of this study was to dissociate the neural brain signal for inequity aversion in group compared to individual decision-making, using fMRI. Thus, in order to study neural mechanism underlying social decision-making, we designed a new modified ultimatum task and defined relative inequity to get a best predictive allocation to different protagonists involved in the game. Our work provides neural evidence that inequity is rather perceived as a contextual quantity than an absolute metric quantity; supporting the brain as a social valuation system shaping decision making (Ma et al., 2011; Nicolle et al., 2012; Tricomi et al., 2010; Wright et al., 2011). Indeed, humans do not encode inequity in resources sharing similarly, according to the outcome decision making (Tricomi et al., 2010).

Our behavioral data are consistent with previous UG studies (Bolton and Zwick, 1995; Güth et al., 1982; Thaler, 1988); that is, we found a graded relationship between increasing offer size and increasing acceptance rate, therefore offers perceived as unfair (i.e., lower) were more often rejected. However, according to the social context, subjects were more likely to accept lower offers when facing a group and when they made their decision for themselves (**Figure 27**). Many compelling evidences explained this discrepancy from normative game theory by the equity theory (Adams, 1965; Berkowitz and Walster, 1976), based on fairness hypothesis, underlining the crucial role of negative emotions arising from unfair offers during rejections decision making process (Pillutla and Murnighan, 1996; van 't Wout et al., 2006; Xiao and Houser, 2005). In addition, this deviation from a rational behavior is still present when subjects have to take into consideration a third party (Ambrus, 2009; Civali et al., 2010; Oppewal and Tougareva, 1992), even emphasized during complex social interactions (i.e., intergroup confrontation) (Elbittar et al., 2004; Kocher and Sutter, 2007; Robert and Carnevale, 1997; Wildschut et al., 2003). Indeed, during complex social interactions, individuals' behavior can be qualitatively different compared to simplest interpersonal exchange (Robert and Carnevale, 1997; Song, 2008).

Neuroimaging analysis show that for a same inequity, recent phylogenetic brains structures (e.g., vmPFC, anterior insula/iFG and dorsal striatum) (**Figure 28**) are more sensitive to an aversive stimulus (i.e., represented by a high relative inequity) when provided from an isolated individual compared to an out-group. In addition, according to the outcome payoff, right amygdala and posterior insula showed a more robust correlation with inequity aversion when the subjects made a decision on behalf of their group compared to for himself (**Figure 30**).

Chapitre I : Contexte social et prise de décision

Social Effect: Solo confrontation related to Group confrontation

Our behavior analysis showed that the social context (i.e., solo or group confrontation) was an important factor during decision-making. Indeed, subjects were more likely to accept lower offers when they were faced to a group (i.e., compared to an individual confrontation), indicating that according to the interaction, unfairness is not perceived in same ways (Grecucci et al., 2012a, 2012b; Moretti and di Pellegrino, 2010).

Previous neuroimaging studies using a classic two-person bargaining UG, suggested that responders produced increased activity in anterior insula as representing a negative social emotional response to social transgression norms (Corradi-Dell'acqua et al., 2012; Sanfey et al., 2003; Schaich Borg et al., 2008; Tabibnia et al., 2008) and in right dorsolateral prefrontal (e.g., dlPFC) cortex implicated in active cognitive control, inhibition and goal-maintenance. Moreover, recent studies suggest that ventrolateral (i.e., vlPFC), associated with ventromedial prefrontal and superior temporal cortex, plays an important role in monitoring social cues (Marsh et al., 2009) and down regulates insula emotion-related activity in order to facilitate modulation of a socially adaptive behavior (Goldin et al., 2008; Grecucci et al., 2012a, 2012b; Jarcho et al., 2011; Knight, 2012; Miller, 2000; Moretti and di Pellegrino, 2010).

Persuasive evidences suggest that decreased activity in these areas during social decision-making process reduces subjects' willingness to reject unfair offers. Indeed, previous studies using low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (e.g., rTMS) to induce a transient disruption of cortical functions, showed that subjects stimulated over the right dlPFC were prone to accept intentionally unfair offers ; suggesting a key role of this brain structure in processing to either accept or reject during decision making strategy (Knoch et al., 2006, 2008; van 't Wout et al., 2005). However, this transient deactivation of dlPFC affected only subjects' fairness-related behaviors but not their judgments about fairness, supporting the previous assumption. In the same way, a brain frontal deactivation can be obtained following an acute psychosocial stress (Dedovic et al., 2009; Pruessner et al., 2008). Thus, we assume that group confrontation induced a deactivation of contextual integrative and reward brains structures generally involved in social interaction, and more particularly those presupposed to detect violation norms.

Moreover, our neuroimaging data show enhanced activation in caudate, sustaining the hypothesis of hedonic reward felt by subjects after rejecting offers perceived as unfair (Pfister and Böhm, 2012). Indeed, in UG, punishment is costly and yields no benefit for the responder; however it is used to penalize breaking fairness norms. This can be explained by

Chapitre I : Contexte social et prise de décision

the fact that the hedonic reward provided by this action is often used to justify the punishment behavior. In his work, de Quervain and colleagues (2004) examined this hypothesis in the context of a prisoner's dilemma game using positron-emission topography (i.e., PET). Results showed that caudate nucleus was strongly activated during a real punishment condition in which the defector's economic payoff was affected, compared to a symbolic punishment condition, in which it was not. In our neuroimaging data, neural activity in caudate nucleus was higher for lower offer and specifically observed when subjects had to make a decision on behalf of their group against an isolated individual. Group membership facilitate self-interested, thus members are more likely to make a decision more competitive or aggressive by rejecting lower offers perceived as unequal (Gong et al., 2009; Kugler et al., 2012; Wildschut and Insko, 2007). In addition, these findings suggest a hedonic pleasure to punish norms violation (Fehr and Camerer, 2007; Greene, 2009; Singer et al., 2006) when the agents belongs to a social network and reinforce the involvement of dorsal striatum in processing and integration of unexpected rewards resulting from a decision in non-human primates (Schultz, 2000) or human (O'Doherty, 2004).

During human social cognition, various processes enable us to make inferences about others' mental states and intentions. This hability was labeled Theory of Mind (i.e., ToM) (Frith and Frith, 2006; Premack and Woodruff, 1978; Rilling et al., 2004). In our study, a subset of ToM-related areas correlated positively with relative inequity during solo confrontation (**Figure 29**). Many studies suggest that temporal parietal junction (i.e., TPJ) and precuneus may be involved in mentalizing during social exchange (Bernhardt and Singer, 2012; Cavanna and Trimble, 2006; Gigerenzer and Gaissmaier, 2011). Indeed, these brain areas may be activated during encoding and integration of informations in moral judgment (Greene, 2009; Van Overwalle and Baetens, 2009). In our study, activity in these two brain areas were positively correlated with relative inequity during interpersonnal exchange. This finding suggests that individuals assign bad intentions to immoral proposers during decision making process, leading to an aggressive behavior.

Outcome payoff: On behalf of my group related to For myself

In the second contrast, behavioral data showed that the outcome payoff was also an important component of decision-making, indeed *intergroup discontinuity effect* was revealed by a more aggressive behavior against low offers that were rejected more often. As mentioned above, insula is a key region in the salience network that assists target brain regions in the processing of appropriate contextual behavior of salient stimuli. Many social

Chapitre I : Contexte social et prise de décision

neuroeconomics studies suggest that the posterior part of insula encodes more primary quantities (e.g., objective inequality). In his work, Hsu and al. (2008) asked to subjects to make decisions about how to allocate money to children living in poverty and he found that inequality was negatively correlated with posterior insula activity, suggesting that subjects can form social predictions about inequality. This pattern was found in other studies (Wright et al., 2011), however this explanation appears weak in regards to our results and does not take into account the emotional impact of an unequal resource sharing. Indeed, responders were wholly untouched to the group; and consequently, their decisions would not affect their potential representatives' and *a fortiori* their own welfare. For this reason, we hypothesized that decision-making process was purely pro-social.

Conversely, we found that activity of posterior insula was positively correlated with higher relative inequity when subject made his decision on behalf of his group. This pattern suggests that an individual may be more emotionally affected by inequity in resources sharing when his representatives were directly impacted by his decision. Recent studies suggest that the posterior insula plays a role in activating representations of current physiological and emotional feeling states, including vicarious empathy, which modulates social and motivational decisions (Menon and Uddin, 2010; Singer and Lamm, 2009; Singer et al., 2009; Xue et al., 2010) and is involved in high-level computation performing a wide range of high-level tasks (Wright et al., 2011). Thus, we assume that an aggressive behavior yielding to the choice of rejecting an unfair offer for an affective third party is the outcome of a neural process implementation where contribution of negative emotions was predominant. This assumption is sustained by amygdala activation when subjects made a decision on behalf of their group. Indeed, many experiments showed that additional brain regions may be involved during social evaluation. Specifically amygdala is generally involved in the consideration of outgroup members (Hart et al., 2000; Losin et al., 2012; McCall and Singer, 2012; Mitchell et al., 2009; Quadflieg et al., 2009; Stanley et al., 2012) and associated with automatic and intuitive processes (Lieberman, 2007; Tabibnia et al., 2008). Taking together these results indicate that, increased activity in amygdala and posterior insula in response to negative valence depends as well as the valence of the stimulus and social context. Finally, emotions can influence decision-making process and yield to a protective and aggressive behavior.

Moreover, studies on ToM suggest that posterior STS may reflect cognitive empathy, and may be involved in the processing of relevant socially informations. In addition, pSTS could reflect an orientated response in line with the intentions or behavior of an interactive agent (Van Overwalle and Baetens, 2009; Pinkham et al., 2008; Rilling et al., 2004; Shamay-

Chapitre I : Contexte social et prise de décision

Tsoory et al., 2009; Singer et al., 2004). In our study, when subjects made a decision on behalf of their representatives, greater activity was observed in posterior superior temporal sulcus. Our results suggest that during a social exchange, individuals may be more sensitive to an aggressive conduct when they had to take into account an affective third person.

Summary

By using relative, rather than objective inequity, a contextual evaluation of fairness, our study contributes to the growing literature on implication of the insular cortex in daily social interactions and its involvement in high-levels tasks. Its role as “hub” that integrates a variety of different inputs such as interoceptive, contextual and metric information is essential in the processing of an adapted behavior. Our data highlight an important role of additional (i.e., posterior insula and amygdala) brain areas in decision-making process during intergroup exchanges, yielding to a more conservative and aggressive behavior towards outgroups members (Lieberman, 2007; Shamay-Tsoory et al., 2009). Moreover, for the first time, we show an important role of reward circuitry in ultimatum game during decision-making process, suggesting hedonic reward in rejection of unfair offers as expected by experimental economic theories. Finally, we provide neural evidences to understand perspective biases and cognitive errors in strategic interactions.

Chapitre I : Contexte social et prise de décision

References

- Adams, J.S. (1965). Inequity In Social Exchange. In *Advances in Experimental Social Psychology*, Leonard Berkowitz, ed. (Academic Press), pp. 267–299.
- Akaike, H. (1980). Likelihood and the Bayes procedure. *Trab. Estad. Investig. Oper.* 31, 143–166.
- Ambrus, A., Greiner, B., & Pathak, P. (2009). Group versus individual decision-making: Is there a shift?. *Institute for Advanced Study, School of Social Science Economics Working Paper*, 91.
- Ash, C. (2000). Social-Self-Interest. *Ann. Public Coop. Econ.* 71, 261–284.
- Ashburner, J., and Friston, K.J. (1999). Nonlinear spatial normalization using basis functions. *Hum. Brain Mapp.* 7, 254–266.
- Beck, A.T., Ward, C.H., Mendelson, M., Mock, J., and Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 4, 561–571.
- Berkowitz, L., and Walster, E. (1976). *Advances in Experimental Social Psychology: Equity Theory; Toward a General Theory of Social Interaction v. 9* (Academic Press Inc).
- Bernhardt, B.C., and Singer, T. (2012). The neural basis of empathy. *Annu. Rev. Neurosci.* 35, 1–23.
- Bolling, D.Z., Pitskel, N.B., Deen, B., Crowley, M.J., McPartland, J.C., Mayes, L.C., and Pelphrey, K.A. (2011). Dissociable brain mechanisms for processing social exclusion and rule violation. *NeuroImage* 54, 2462–2471.
- Bolton, G.E., and Zwick, R. (1995). Anonymity versus Punishment in Ultimatum Bargaining. *Games Econ. Behav.* 10, 95–121.
- Buss, A.H., and Perry, M. (1992). The aggression questionnaire. *J. Pers. Soc. Psychol.* 63, 452–459.
- Camerer, C.F. (2003). Strategizing in the Brain. *Science* 300, 1673–1675.
- Camerer, C.F., and Fehr, E. (2006). When Does “Economic Man” Dominate Social Behavior? *Science* 311, 47–52.
- Cavanna, A.E., and Trimble, M.R. (2006). The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain* 129, 564–583.
- Civai, C., Corradi-Dell’Acqua, C., Gamer, M., and Rumiati, R.I. (2010). Are irrational reactions to unfairness truly emotionally-driven? Dissociated behavioural and emotional responses in the Ultimatum Game task. *Cognition* 114, 89–95.
- Cloninger, C.R. (1994). *The temperament and character inventory (TCI): a guide to its development and use* (St. Louis, Mo.: Center for Psychobiology of Personality, Washington University).
- Corradi-Dell’acqua, C., Civai, C., Rumiati, R.I., and Fink, G.R. (2012). Disentangling self- and fairness-related neural mechanisms involved in the ultimatum game: an fMRI study. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.*
- Craig, A.D. (2003). Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Curr. Opin. Neurobiol.* 13, 500–505.
- Craig, A.D.B. (2009). How do you feel--now? The anterior insula and human awareness. *Nat. Rev. Neurosci.* 10, 59–70.
- Critchley, H.D., Wiens, S., Rotshtein, P., Ohman, A., and Dolan, R.J. (2004). Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nat. Neurosci.* 7, 189–195.
- Damasio, A.R. (1994). Descartes’ error and the future of human life. *Sci. Am.* 271, 144.

Chapitre I : Contexte social et prise de décision

- Dedovic, K., D'Aguiar, C., and Pruessner, J.C. (2009). What stress does to your brain: a review of neuroimaging studies. *Can. J. Psychiatry Rev. Can. Psychiatr.* 54, 6–15.
- Ekman, P., Friesen, W.V., O'Sullivan, M., Chan, A., Diacoyanni-Tarlatzis, I., Heider, K., Krause, R., LeCompte, W.A., Pitcairn, T., and Ricci-Bitti, P.E. (1987). Universals and cultural differences in the judgments of facial expressions of emotion. *J. Pers. Soc. Psychol.* 53, 712–717.
- Elbittar, A., Gomberg, A., and Sour, L. (2004). Group Decision-Making in Ultimatum Bargaining: An Experimental Study (Centro de Investigacion Economica, ITAM).
- Elfenbein, H.A., and Ambady, N. (2002). On the universality and cultural specificity of emotion recognition: a meta-analysis. *Psychol. Bull.* 128, 203–235.
- Falk, A., Fehr, E., and Fischbacher, U. (2003). On the Nature of Fair Behavior. *Econ. Inq.* 41, 20–26.
- Fehr, E., and Camerer, C.F. (2007). Social neuroeconomics: the neural circuitry of social preferences. *Trends Cogn. Sci.* 11, 419–427.
- Fehr, E., and Schmidt, K.M. (1999). A Theory of Fairness, Competition, and Cooperation. *Q. J. Econ.* 114, 817–868.
- Fehr, E., and Schmidt, K.M. (2006). The Economics of Fairness, Reciprocity and Altruism - Experimental Evidence and New Theories (Elsevier).
- Friston, K.J., Worsley, K.J., Frackowiak, R.S.J., Mazziotta, J.C., and Evans, A.C. (1993). Assessing the significance of focal activations using their spatial extent. *Hum. Brain Mapp.* 1, 210–220.
- Frith, C.D., and Frith, U. (2006). How we predict what other people are going to do. *Brain Res.* 1079, 36–46.
- Gigerenzer, G., and Gaissmaier, W. (2011). Heuristic Decision Making. *Annu. Rev. Psychol.* 62, 451–482.
- Goldin, P.R., McRae, K., Ramel, W., and Gross, J.J. (2008). The neural bases of emotion regulation: reappraisal and suppression of negative emotion. *Biol. Psychiatry* 63, 577–586.
- Gong, M., Baron, J., and Kunreuther, H. (2009). Group cooperation under uncertainty. *J. Risk Uncertain.* 39, 251–270.
- Grecucci, A., Giorgetta, C., Van't Wout, M., Bonini, N., and Sanfey, A.G. (2012a). Reappraising the Ultimatum: an fMRI Study of Emotion Regulation and Decision Making. *Cereb. Cortex New York N* 1991.
- Grecucci, A., Giorgetta, C., Brambilla, P., Zuanon, S., Perini, L., Balestrieri, M., Bonini, N., and Sanfey, A.G. (2012b). Anxious ultimatums: How anxiety disorders affect socioeconomic behaviour. *Cogn. Emot.*
- Greene, J. (2009). *The Cognitive Neurosciences 4th Ed* (Cambridge, MA: MIT Press).
- Güth, W., Schmittberger, R., and Schwarze, B. (1982). An experimental analysis of ultimatum bargaining. *J. Econ. Behav. Organ.* 3, 367–388.
- Harbaugh, W.T., Mayr, U., and Burghart, D.R. (2007). Neural Responses to Taxation and Voluntary Giving Reveal Motives for Charitable Donations. *Science* 316, 1622–1625.
- Hart, A.J., Whalen, P.J., Shin, L.M., McInerney, S.C., Fischer, H., and Rauch, S.L. (2000). Differential response in the human amygdala to racial outgroup vs ingroup face stimuli. *Neuroreport* 11, 2351–2355.
- Hsu, M., Anen, C., and Quartz, S.R. (2008). The Right and the Good: Distributive Justice and Neural Encoding of Equity and Efficiency. *Science* 320, 1092–1095.
- Jarcho, J.M., Berkman, E.T., and Lieberman, M.D. (2011). The neural basis of rationalization: cognitive dissonance reduction during decision-making. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 6, 460–467.

Chapitre I : Contexte social et prise de décision

- Kahneman, D., and Miller, D.T. (1986). Norm Theory: Comparing Reality to Its Alternatives. *Psychol. Rev.* 93, 136–153.
- Kahneman, D., Knetsch, J.L., and Thaler, R.H. (1986). Fairness and the Assumptions of Economics. *J. Bus.* 59, S285–300.
- King-Casas, B., Sharp, C., Lomax-Bream, L., Lohrenz, T., Fonagy, P., and Montague, P.R. (2008). The rupture and repair of cooperation in borderline personality disorder. *Science* 321, 806–810.
- Knight, S.J.G. (2012). Fairness or anger in ultimatum game rejections? *J. Eur. Psychol. Stud. JEPS* 3.
- Knoch, D., Pascual-Leone, A., Meyer, K., Treyer, V., and Fehr, E. (2006). Diminishing Reciprocal Fairness by Disrupting the Right Prefrontal Cortex. *Science* 314, 829–832.
- Knoch, D., Nitsche, M.A., Fischbacher, U., Eisenegger, C., Pascual-Leone, A., and Fehr, E. (2008). Studying the Neurobiology of Social Interaction with Transcranial Direct Current Stimulation—The Example of Punishing Unfairness. *Cereb. Cortex* 18, 1987–1990.
- Knutson, K.M., Mah, L., Manly, C.F., and Grafman, J. (2007). Neural correlates of automatic beliefs about gender and race. *Hum. Brain Mapp.* 28, 915–930.
- Kocher, M., and Sutter, M. (2007). Individual versus group behavior and the role of the decision making procedure in gift-exchange experiments. *Empirica* 34, 63–88.
- Kugler, T., Kausel, E.E., and Kocher, M.G. (2012). Are Groups More Rational than Individuals? A Review of Interactive Decision Making in Groups. SSRN ELibrary.
- Lieberman, M.D. (2007). The X- and C-Systems: The Neural Basis of Automatic and Controlled Social Cognition. In *Social Neuroscience: Integrating Biological and Psychological Explanations of Social Behavior*, E. Harmon-Jones, and P. Winkelman, eds. (New York, NY, US: Guilford Press), pp. 290–315.
- Livingstone, A.G., Spears, R., Manstead, A.S.R., Bruder, M., and Shepherd, L. (2011). We feel, therefore we are: emotion as a basis for self-categorization and social action. *Emot. Wash. DC* 11, 754–767.
- Losin, E.A.R., Iacoboni, M., Martin, A., Cross, K.A., and Dapretto, M. (2012). Race modulates neural activity during imitation. *NeuroImage* 59, 3594–3603.
- Ma, Y., Wang, C., and Han, S. (2011). Neural responses to perceived pain in others predict real-life monetary donations in different socioeconomic contexts. *Neuroimage* 57, 1273–1280.
- Marsh, A.A., Blair, K.S., Jones, M.M., Soliman, N., and Blair, R.J.R. (2009). Dominance and Submission: The Ventrolateral Prefrontal Cortex and Responses to Status Cues. *J. Cogn. Neurosci.* 21, 713–724.
- Masten, C.L., Telzer, E.H., and Eisenberger, N.I. (2011). An fMRI investigation of attributing negative social treatment to racial discrimination. *J. Cogn. Neurosci.* 23, 1042–1051.
- McCall, C., and Singer, T. (2012). The animal and human neuroendocrinology of social cognition, motivation and behavior. *Nat. Neurosci.* 15, 681–688.
- Menon, V., and Uddin, L.Q. (2010). Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Struct. Funct.* 214, 655–667.
- Messick, D.M., and McClintock, C.G. (1968). Motivational bases of choice in experimental games. *J. Exp. Soc. Psychol.* 4, 1–25.
- Miller, E.K. (2000). The prefrontal cortex and cognitive control. *Nat. Rev. Neurosci.* 1, 59–65.
- Mitchell, J.P., Ames, D.L., Jenkins, A.C., and Banaji, M.R. (2009). Neural correlates of stereotype application. *J. Cogn. Neurosci.* 21, 594–604.

Chapitre I : Contexte social et prise de décision

- Moll, J., Krueger, F., Zahn, R., Pardini, M., Oliveira-Souza, R. de, and Grafman, J. (2006). Human fronto-mesolimbic networks guide decisions about charitable donation. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 103, 15623–15628.
- Moretti, L., and di Pellegrino, G. (2010). Disgust selectively modulates reciprocal fairness in economic interactions. *Emot. Wash. DC* 10, 169–180.
- Nicolle, A., Klein-Flügge, M.C., Hunt, L.T., Vlaev, I., Dolan, R.J., and Behrens, T.E.J. (2012). An agent independent axis for executed and modeled choice in medial prefrontal cortex. *Neuron* 75, 1114–1121.
- Nowak, M.A., Page, K.M., and Sigmund, K. (2000). Fairness Versus Reason in the Ultimatum Game. *Science* 289, 1773–1775.
- O'Doherty, J.P. (2004). Reward representations and reward-related learning in the human brain: insights from neuroimaging. *Curr. Opin. Neurobiol.* 14, 769–776.
- Oldfield, R.C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9, 97–113.
- Oppewal, H., and Tougareva, E. (1992). A three-person ultimatum game to investigate effects of differences in need, sharing rules and observability on bargaining behaviour. *J. Econ. Psychol.* 13, 203–213.
- Van Overwalle, F., and Baetens, K. (2009). Understanding others' actions and goals by mirror and mentalizing systems: A meta-analysis. *NeuroImage* 48, 564–584.
- Pfister, H.-R., and Böhm, G. (2012). Responder Feelings in a Three-Player Three-Option Ultimatum Game: Affective Determinants of Rejection Behavior. *Games* 3, 1–29.
- Pillutla, M.M., and Murnighan, J.K. (1996). Unfairness, Anger, and Spite: Emotional Rejections of Ultimatum Offers. *Organ. Behav. Hum. Decis. Process.* 68, 208–224.
- Pinkham, A.E., Hopfinger, J.B., Ruparel, K., and Penn, D.L. (2008). An investigation of the relationship between activation of a social cognitive neural network and social functioning. *Schizophr. Bull.* 34, 688–697.
- Premack, D., and Woodruff, G. (1978). Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behav. Brain Sci.* 1, 515–526.
- Pruessner, J.C., Dedovic, K., Khalili-Mahani, N., Engert, V., Pruessner, M., Buss, C., Renwick, R., Dagher, A., Meaney, M.J., and Lupien, S. (2008). Deactivation of the Limbic System During Acute Psychosocial Stress: Evidence from Positron Emission Tomography and Functional Magnetic Resonance Imaging Studies. *Biol. Psychiatry* 63, 234–240.
- Quadflieg, S., Turk, D.J., Waiter, G.D., Mitchell, J.P., Jenkins, A.C., and Macrae, C.N. (2009). Exploring the neural correlates of social stereotyping. *J. Cogn. Neurosci.* 21, 1560–1570.
- De Quervain, D.J.-F., Fischbacher, U., Treyer, V., Schellhammer, M., Schnyder, U., Buck, A., and Fehr, E. (2004). The neural basis of altruistic punishment. *Science* 305, 1254–1258.
- Rawls, J. (1999). *A Theory of Justice* (The Belknap Press).
- Rilling, J.K., and Sanfey, A.G. (2011). The neuroscience of social decision-making. *Annu. Rev. Psychol.* 62, 23–48.
- Rilling, J.K., Sanfey, A.G., Aronson, J.A., Nystrom, L.E., and Cohen, J.D. (2004). The neural correlates of theory of mind within interpersonal interactions. *NeuroImage* 22, 1694–1703.
- Rilling, J.K., Goldsmith, D.R., Glenn, A.L., Jairam, M.R., Elfenbein, H.A., Dagenais, J.E., Murdock, C.D., and Pagnoni, G. (2008). The neural correlates of the affective response to unreciprocated cooperation. *Neuropsychologia* 46, 1256–1266.
- Robert, C., and Carnevale, P.J. (1997). Group Choice in Ultimatum Bargaining. *Organ. Behav. Hum. Decis. Process.* 72, 256–279.

Chapitre I : Contexte social et prise de décision

Sanfey, A.G., Rilling, J.K., Aronson, J.A., Nystrom, L.E., and Cohen, J.D. (2003). The Neural Basis of Economic Decision-Making in the Ultimatum Game. *Science* 300, 1755–1758.

Schaich Borg, J., Lieberman, D., and Kiehl, K.A. (2008). Infection, incest, and iniquity: investigating the neural correlates of disgust and morality. *J. Cogn. Neurosci.* 20, 1529–1546.

Schmidt, K.M. (2009). Social Preferences and Competition (Free University of Berlin, Humboldt University of Berlin, University of Bonn, University of Mannheim, University of Munich).

Schultz, W. (2000). Multiple reward signals in the brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 1, 199–207.

Shamay-Tsoory, S.G., Aharon-Peretz, J., and Perry, D. (2009). Two systems for empathy: a double dissociation between emotional and cognitive empathy in inferior frontal gyrus versus ventromedial prefrontal lesions. *Brain J. Neurol.* 132, 617–627.

Singer, T., and Lamm, C. (2009). The Social Neuroscience of Empathy. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1156, 81–96.

Singer, T., Kiebel, S.J., Winston, J.S., Dolan, R.J., and Frith, C.D. (2004). Brain responses to the acquired moral status of faces. *Neuron* 41, 653–662.

Singer, T., Seymour, B., O'Doherty, J.P., Stephan, K.E., Dolan, R.J., and Frith, C.D. (2006). Empathic neural responses are modulated by the perceived fairness of others. *Nature* 439, 466–469.

Singer, T., Critchley, H.D., and Preuschoff, K. (2009). A common role of insula in feelings, empathy and uncertainty. *Trends Cogn. Sci.* 13, 334–340.

Song, F. (2008). Trust and reciprocity behavior and behavioral forecasts: Individuals versus group-representatives. *Games Econ. Behav.* 62, 675–696.

Song, F., Cadsby, C.B., and Morris, T. (2004). Other-regarding behavior and behavioral forecasts: Females versus males as individuals and as group representatives. *Int. J. Confl. Manag.* 15, 340–363.

Spitzer, M., Fischbacher, U., Herrnberger, B., Grön, G., and Fehr, E. (2007). The neural signature of social norm compliance. *Neuron* 56, 185–196.

Stanley, D.A., Sokol-Hessner, P., Fareri, D.S., Perino, M.T., Delgado, M.R., Banaji, M.R., and Phelps, E.A. (2012). Race and reputation: perceived racial group trustworthiness influences the neural correlates of trust decisions. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 367, 744–753.

Strobel, A., Zimmermann, J., Schmitz, A., Reuter, M., Lis, S., Windmann, S., and Kirsch, P. (2011). Beyond revenge: Neural and genetic bases of altruistic punishment. *NeuroImage* 54, 671–680.

Sutter, M. (2007). Outcomes versus intentions. On the nature of fair behavior and its development with age (The Field Experiments Website).

Tabibnia, G., Satpute, A.B., and Lieberman, M.D. (2008). The Sunny Side of Fairness Preference for Fairness Activates Reward Circuitry (and Disregarding Unfairness Activates Self-Control Circuitry). *Psychol. Sci.* 19, 339–347.

Tajfel, H. (1970). Experiments in intergroup discrimination. *Sci. Am.* 223, 96–102.

Tajfel, H., Billig, M.G., Bundy, R.P., and Flament, C. (1971). Social categorization and intergroup behaviour. *Eur. J. Soc. Psychol.* 1, 149–178.

Talairach, J., and Tournoux, P. (1988). Co-planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: 3-dimensional Proportional System (Thieme Medical Pub).

Thaler, R.H. (1988). Anomalies: The Ultimatum Game. *J. Econ. Perspect.* 2, 195–206.

Tricomi, E., Rangel, A., Camerer, C.F., and O'Doherty, J.P. (2010). Neural evidence for inequality-averse social preferences. *Nature* 463, 1089–1091.

Chapitre I : Contexte social et prise de décision

Trudel, M., Mercier, H., and Meunier, J. Caractéristiques psychométriques de la version française de l'Inventaire du Tempérament et du Caractère. *Psychol. Psychométrie* 22, 5–27.

Weisbuch, M., and Ambady, N. (2008). Affective divergence: automatic responses to others' emotions depend on group membership. *J. Pers. Soc. Psychol.* 95, 1063–1079.

Weiskopf, N., Hutton, C., Josephs, O., and Deichmann, R. (2006). Optimal EPI parameters for reduction of susceptibility-induced BOLD sensitivity losses: a whole-brain analysis at 3 T and 1.5 T. *Neuroimage* 33, 493–504.

Wildschut, T., and Insko, C.A. (2007). Explanations of interindividual – intergroup discontinuity: A review of the evidence. *Eur. Rev. Soc. Psychol.* 18, 175–211.

Wildschut, T., Pinter, B., Vevea, J.L., Insko, C.A., and Schopler, J. (2003). Beyond the group mind: a quantitative review of the interindividual-intergroup discontinuity effect. *Psychol. Bull.* 129, 698–722.

Wildschut, T., Insko, C.A., and Pinter, B. (2007). Interindividual-intergroup discontinuity as a joint function of acting as a group and interacting with a group. *Eur. J. Soc. Psychol.* 37, 390–399.

Van 't Wout, M., Kahn, R.S., Sanfey, A.G., and Aleman, A. (2005). Repetitive transcranial magnetic stimulation over the right dorsolateral prefrontal cortex affects strategic decision-making. *Neuroreport* 16, 1849–1852.

Van 't Wout, M., Kahn, R.S., Sanfey, A.G., and Aleman, A. (2006). Affective state and decision-making in the Ultimatum Game. *Exp. Brain Res. Exp. Hirnforsch. Expérimentation Cérébrale* 169, 564–568.

Wright, N.D., Symmonds, M., Fleming, S.M., and Dolan, R.J. (2011). Neural Segregation of Objective and Contextual Aspects of Fairness. *J. Neurosci.* 31, 5244–5252.

Xiao, E., and Houser, D. (2005). Emotion expression in human punishment behavior. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 102, 7398–7401.

Xue, G., Lu, Z., Levin, I.P., and Bechara, A. (2010). The impact of prior risk experiences on subsequent risky decision-making: the role of the insula. *Neuroimage* 50, 709–716.

Chapitre I : Contexte social et prise de décision

Tableau 1: Brains regions showing activity correlating with relative inequity. This table shows all activations surviving brain level-wise analysis for relative inequity aversion slopes comparison ($p < 0.001$, uncorrected). The coordinates are given within the framework standardized stereotaxic brain area atlas of Talairach and Tournoux (Talairach and Tournoux, 1988)

Anatomical Structures (Brodmann's Area)	MNI coordinates			
	x	y	z	z-values
<i>Group Confrontation relative to Solo Confrontation</i>				
<i>Left Hemisphere</i>				
Caudate **	-6	2	7	3.47
Superior Temporal Gyrus (BA 39)	-45	-61	19	3.53
Angular Gyrus (BA 39)	-45	-79	28	3.73
Inferior Frontal Gyrus (B.A 38) *	-48	20	-11	4.45
Middle Temporal Gyrus *	-54	-70	22	4.65
Inferior Parietal Lobule (BA 40)	-60	-40	40	3.97
<i>Right Hemisphere</i>				
Paracentral Lobule (BA 5)	3	-43	52	3.80
Caudate (BA Caudate Head) *	6	2	4	4.27
Precuneus (BA 5)	12	-46	49	3.42
Lentiform Nucleus (B.A Putamen)	15	11	-2	3.59
Superior Temporal Gyrus (BA 21)	54	-55	19	3.66
Inferior Frontal Gyrus (BA 44)	57	20	16	3.78
<i>For My Group relative to For Myself</i>				
<i>Left Hemisphere</i>				
Anterior Cingulate (BA 11)	-6	32	-5	3.15
Cingulate Gyrus (BA 23)	-12	-31	34	4.44
Cuneus (BA 18) *	-15	-85	22	3.56
Lingual Gyrus (BA 18)	-21	-67	-8	3.09
Lentiform Nucleus (B.A Putamen) *	-27	-7	4	4.53
Sub-Gyral (BA 19)	-36	-70	-2	3.77
Insula (BA 48) *	-39	-22	16	3.72
Middle Temporal Gyrus (B.A 19)	-45	-79	7	3.57
<i>Right Hemisphere</i>				
Cingulate Gyrus (BA 23)	3	-10	49	2.83
Cuneus (BA 19) *	9	-85	31	4.56
Parahippocampa Gyrus (BA 35)	18	-10	-14	3.36
Amygdala (BA 34)	24	-4	-11	3.21
Sub-Gyral (BA 19) *	30	-46	13	3.86
Insula (BA 48) *	36	-10	16	3.71
Superior Temporal Gyrus (BA 48)	48	-22	1	4.21
Middle Occipital Gyrus (BA 37) *	48	-70	4	3.82
Inferior Frontal Gyrus (BA 48) *	60	17	4	3.26
* $p < 0.05$ cluster-wise FWE corrected				

Chapitre II : Hormones stéroïdiennes et prise de décision

I. Vieillissement sain et déclin des fonctions cognitives	101
I.1. Vieillissement normal des capacités de mise à jour	102
I.2. Vieillissement normal de la flexibilité cognitive.....	105
I.3. Vieillissement normal des capacités d'inhibition	107
II. Influence des hormones stéroïdiennes sur le processus décisionnel vieillissant	108
II.1. Les hormones stéroïdiennes influencent l'architecture cérébrale.....	109
II.2. Traitement hormonal et fonctions exécutives.....	112
II.3. Influence du traitement hormonal sur l'activité cérébrale	113
III. Etude de l'influence des hormones stéroïdiennes sur la flexibilité cognitive chez les femmes récemment ménopausées	115
III.1. Problématique et objectifs	115
III.2. Article 2 : Hormone therapy increases cognitive control-related prefrontal activity in early post-menopausal women.....	117

Chapitre II : Hormones stéroïdiennes et prise de décision

Le vieillissement est un mécanisme biologique qui trouve son origine dans la structure génétique de l'organisme et de l'interaction de ce dernier avec l'environnement (Grady, 2012). Ce phénomène complexe regroupe l'ensemble des processus physiologiques et psychologiques qui altèrent progressivement les aptitudes d'un organisme à assurer les fonctions vitales à sa survie (de Jaeger and Cherin, 2011). De nombreuses études ont suggéré que certaines fonctions exécutives, indispensables à un processus décisionnel optimal, seraient altérées par la sénescence (Taconnat and Lemaire, 2013). En effet, les données comportementales montrent que les capacités de la mémoire de travail (i.e., « *working memory* » en anglais), ainsi que la vitesse de traitement des afférences seraient affectées par le vieillissement, ce qui pourrait avoir un impact sur la prise de décision en général et les décisions économiques en particulier (Brown and Ridderinkhof, 2009; Mohr et al., 2010).

Au niveau cérébral, le vieillissement s'accompagne de modifications anatomique, fonctionnelle et biochimique des structures cérébrales associées à des fonctions exécutives de haut niveau (Brown and Ridderinkhof, 2009; Eyler et al., 2011; Goh and Park, 2009; Grady, 2012; Mohr et al., 2010; Park and Reuter-Lorenz, 2009). Plus particulièrement, il semblerait que le système de récompense, ainsi que les régions frontales (e.g., le dlPFC), tout deux liés à un certain nombre de composantes du processus décisionnel, soient très vulnérables à la sénescence (Mohr et al., 2010).

Dans une première partie, nous nous attacherons à étudier l'effet du vieillissement décrit comme normal sur la mémoire de travail, la flexibilité cognitive et les capacités attentionnelles. Puis, nous étudierons, chez les femmes ménopausées, l'effet des traitements stéroïdiens substitutifs sur ces mêmes fonctions exécutives indispensables à un comportement flexible et adapté au contexte.

I. Vieillissement sain et déclin des fonctions cognitives

Parmi les changements cognitifs liés à l'âge, les processus exécutifs médiés par les régions temporales et frontales apparaissent les plus vulnérables à la sénescence (Burke and Barnes, 2006; Collette and Salmon, 2013; Maki and Sundermann, 2009; Morrison and Baxter, 2012). La présence de ces déficits associés au vieillissement normal a souvent été mise en évidence lors de la réalisation de tâches complexes et multidéterminées (Collette and Salmon, 2013; Homack et al., 2005; Isingrini et al., 2008; Sorel and Pennequin, 2008). Toutefois, les épreuves utilisées ne ciblant pas spécifiquement un processus exécutif, les résultats de ces tests ne permettent pas de déterminer si l'atteinte affecte l'ensemble du fonctionnement exécutif ou seulement une partie (Collette and Salmon, 2013).

Chapitre II : Hormones stéroïdiennes et prise de décision

C'est pourquoi de nombreux travaux de psychologie cognitive et neuropsychologie se sont attachés à dissocier les différentes composantes du fonctionnement exécutif (Collette and Salmon, 2013; Friedman et al., 2008, 2011; Miyake et al., 2000; Taconnat and Lemaire, 2013). Particulièrement, Miyake A. et collaborateurs (2000) distinguent trois fonctions exécutives élémentaires et indispensables pour la réalisation d'une tâche cognitive complexe ; les capacités de mise à jour (i.e., mémoire de travail), de flexibilité et d'inhibition (Miyake et al., 2000). Par la suite, les résultats de Collette et collaborateurs (2005) établirent que ces processus occupent des territoires distincts au niveau cérébral, confirmant ainsi que ces composantes sont à la fois indépendantes et faisant partie d'une certaine unité (Collette et al., 2005).

A l'heure actuelle au niveau cérébral, il est difficile de définir un modèle complet qui décrirait entièrement l'effet du vieillissement sur les cellules neuronales (Burke and Barnes, 2006). Néanmoins, il est tout de même possible de constater qu'au niveau frontal, il existe plusieurs phénomènes qui pourraient expliquer en partie les déficits cognitifs liés à l'âge. Ainsi, la baisse du volume cellulaire et de la population synaptique associées à la diminution des interactions entre neurones dans le néocortex frontal, de même que l'altération de la connectivité de la matière blanche demeurent des explications plausibles (Burke and Barnes, 2006; Dumitriu et al., 2010a; Grady, 2012; Hara et al., 2012; Luebke et al., 2010; Morrison and Baxter, 2012; Samson and Barnes, 2013; Zhong et al., 2012).

Dans ce chapitre, nous nous proposons d'exposer les déficits cognitif liés à l'âge à l'aide d'études basées sur des tâches expérimentales ciblées et supposées ne faire intervenir qu'une seule des trois fonctions exécutives essentielles selon le modèle de Miyake et collaborateurs (2000). Précisément, nous aborderons l'influence du vieillissement sur les performances comportementales et les structures cérébrales dédiées aux fonctions exécutives de mise à jour et de flexibilité, puis nous exposerons brièvement l'impact de l'âge sur les capacités d'inhibition.

I.1. Vieillissement normal des capacités de mise à jour

Les déficits cognitifs, associés au vieillissement normal, sur les capacités de mise à jour des informations nécessaires pour adapter son comportement en temps réel ont initialement été étudiés à l'aide des tâches de type *running memory span* (Belleville et al., 1998; Blair et al., 2011; Fiore et al., 2012; Van der Linden et al., 1994; Russo and Parkin, 1993; Unsworth et al., 2009). Lors de séquences itératives, des séries d'items de longueur inconnue sont présentées aux participants qui doivent mémoriser dans l'ordre uniquement

Chapitre II : Hormones stéroïdiennes et prise de décision

un nombre prédéfini des derniers items (i.e., par exemple, les quatre derniers items d'une série de 4, 6, 8 ou 10) (Morris and Jones, 1990). Ce processus de mémorisation nécessite de continuellement modifier la mémoire de travail afin de supprimer l'information qui n'est plus pertinente pour la remplacer par une plus récente. Ainsi, en comparant les performances obtenues lors de séquences itératives de cette tâche, Van Der Linden et collaborateurs (1994) ont observé des différences significatives entre deux groupes de sujets sains, un premier composé de jeunes et un autre constitué d'individus plus âgés, tous les deux sans déficit des processus de stockage. Plus précisément, ils rapportent que les participants âgés avaient statistiquement plus de difficulté à mémoriser les séquences, lorsque le nombre d'items à se remémorer augmentait (Van der Linden et al., 1994). Ces résultats suggèrent donc l'existence d'une altération des capacités de la mémoire de travail avec l'âge qui au demeurant s'accroît lorsque la charge mnésique s'accroît (Hayes et al., 2013; Van der Linden et al., 1994).

Par la suite, d'autres tests cognitifs (e.g, *n-back* ou *keeping-track*) ont permis de confirmer ce déficit des capacités de mise à jour lors du vieillissement normal (De Beni and Palladino, 2004; Cansino et al., 2013; Elliott et al., 2011; Leonards et al., 2002; Redick et al., 2011). Particulièrement, lors d'une tâche de type *n-back*, le participant doit décider pour chaque item présenté s'il est identique ou non à celui présenté *n* essais plus tôt. Le sujet doit donc "effacer" les premiers items de sa mémoire de travail afin de ne retenir que les *n* précédents (Kirchner, 1958). Ainsi, Leonards et collaborateurs (2002) ont rapporté, chez les personnes âgées, une diminution des performances lorsque la charge mémorielle augmentait (i.e., correspondant au nombre de mises à jour à réaliser) confirmant de ce fait les résultats des études menées avec les tâches de type *running memory span* (Leonards et al., 2002).

Chez les sujets jeunes et sains, les données de neuroimagerie fonctionnelle ont permis de mettre en évidence un large réseau fronto-parietal impliqué dans la mémoire de travail (Müller and Knight, 2006; Owen et al., 2005; Turner and Spreng, 2012). Actuellement, il n'existe pas de consensus sur une possible cartographie cérébrale des fonctions sous-jacentes à ce processus exécutif complexe et ce, tout particulièrement dans le cortex préfrontal latéral (Hamidi et al., 2008; Owen et al., 2005; Postle et al., 2006). Cette divergence sur une éventuelle régionalisation des composantes de la mémoire de travail est, avant tout, liée aux tâches cognitives employées lors de l'acquisition des données qui rendent difficilement comparables les résultats entre eux (Redick and Lindsey, 2013). Néanmoins, de nombreuses conclusions avancent, tout de même, que la région ventrale du cortex préfrontal serait impliquée dans le stockage et la récupération active des informations,

Chapitre II : Hormones stéroïdiennes et prise de décision

tandis que le maintien du processus ainsi que l'organisation engagerait sa portion dorsale (Owen et al., 2005).

Les nombreux travaux sur l'effet du vieillissement normal des corrélats cérébraux liés à la mémoire de travail rapportent que les sujets âgés engagent le même réseau fronto-parietal (i.e., par rapport aux candidats jeunes). Néanmoins, les résultats montrent que, pour les charges mémorielles faibles, la réponse neuronale est généralement plus importante et plus bilatéralisée (**Figure 31**) que celle des participants jeunes (Davis et al., 2008; Emery et al., 2008; Jonides et al., 2000; Park and Reuter-Lorenz, 2009; Reuter-Lorenz and Cappell, 2008; Schneider-Garces et al., 2010). Ce pattern d'activation suggère non seulement une faible modulation de l'activité des structures frontales en fonction des besoins (Reuter-Lorenz and Cappell, 2008; Schneider-Garces et al., 2010), mais également une diminution de la spécialisation des réseaux cognitifs avec l'âge (Podell et al., 2012; Sambataro et al., 2012; Turner and Spreng, 2012).

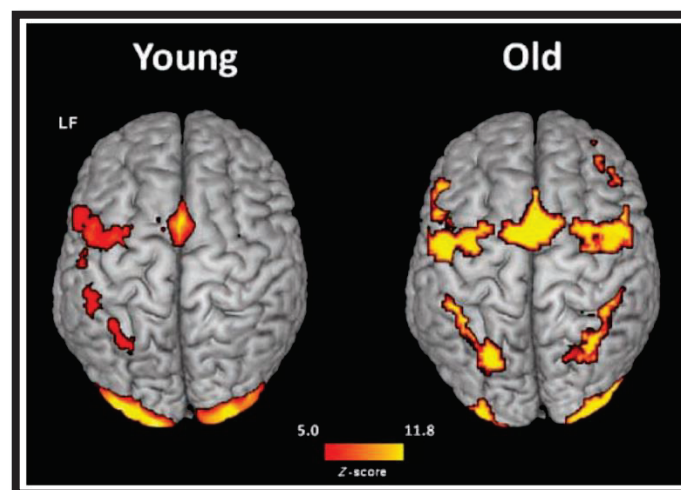


Figure 31 : Activation fronto-parietale bilatérale et plus intense, chez les sujets âgés (i.e., par rapport aux sujets jeunes). La comparaison de l'activité cérébrale montre que les sujets âgés engagent un réseau fronto-parietal bilatéral, plus intense lors d'une tâche de type *running memory span*, d'après Schneider-Garces et al. (2010).

De plus, récemment, l'imagerie du tenseur de diffusion (i.e., « *DTI imaging* » en anglais) a permis d'étudier, de façon non invasive, la microstructure des réseaux cérébraux. En effet, cette technique accède indirectement à la position, l'orientation et l'anisotropie des structures fibreuses notamment les faisceaux de la matière blanche. Chez les primates humains et non-humains, les résultats des travaux utilisant cette séquence ont rapporté une perte de la cohérence tissulaire dans les fibres nerveuses (i.e., diminution de la fraction d'anisotropie) dans les régions frontales (Borghesani et al., 2013; Bucur et al., 2008; Charlton et al., 2006, 2010; Kerchner et al., 2012; Madden et al., 2010; Salat et al., 2005; Schiavone et al., 2009; Voineskos et al., 2012). Cette altération de la connectivité entre les différents centres neuronaux de la mémoire de travail, qui reflèterait des anomalies

Chapitre II : Hormones stéroïdiennes et prise de décision

microstructurelles, pourrait expliquer en partie les déficits cognitifs liés à l'âge (Bender and Raz, 2012; Boulware et al., 2012; Kennedy and Raz, 2009; Samson and Barnes, 2013).

Au cours du vieillissement normal, la plasticité cérébrale semblerait pouvoir maintenir en partie les capacités de la mémoire de travail. En effet, l'augmentation de l'activité dans les centres impliqués dans la mise à jour des informations permettrait de compenser, dans une certaine mesure, l'altération des différents composants du système (Davis et al., 2008; Goh and Park, 2009; Grady, 2008; Samson and Barnes, 2013; Schneider-Garces et al., 2010; Turner and Spreng, 2012; Voineskos et al., 2012).

I.2. Vieillesse normale de la flexibilité cognitive

La notion de flexibilité cognitive renvoie à la capacité d'un individu à déplacer rapidement et efficacement son foyer attentionnel dans le but de traiter alternativement deux stimuli ou tâches distincts (Collette and Salmon, 2013). Chez les personnes âgées, cette aptitude a souvent été explorée à l'aide de paradigmes expérimentaux de type « *task switching* ». Durant ces derniers au cours d'une même séquence, le sujet doit alterner entre la réalisation de deux tâches cognitives relativement simples et dans les séquences suivantes réaliser chacune d'elles de façon isolée (i.e., condition contrôle) (Jersild, 1927). En comparant les temps de réponses des sessions pour lesquelles le participant doit alterner entre les tâches avec celles des conditions contrôles, il est possible de calculer le « *switch cost* ». Ce paramètre permet de quantifier les coûts liés à la flexibilité (Alan et al., 1994; Meiran, 1996; Rogers and Monsell, 1995).

De nombreuses études ont rapporté que les sujets âgés présentaient des coûts de flexibilité plus importants (i.e., que les candidats jeunes), suggérant donc une altération des performances liées aux exigences d'alternance (Cepeda et al., 2001; Gamboz et al., 2009; Kramer et al., 1999; Kray et al., 2004; Mayr, 2001; Meiran et al., 2001). Néanmoins, il est difficile de définir si cette altération de la flexibilité cognitive est liée à la dégradation des processus globaux de maintien et de sélection des deux plans mentaux (i.e., mémoire de travail) ou spécifiquement à l'opération d'alternance (Collette and Salmon, 2013; Madden et al., 2010). Cette incertitude a en partie été levée par de nombreux travaux dont les résultats ont montré que les capacités de flexibilité globales étaient les plus sensibles au vieillissement (Verhaeghen and Cerella, 2002; Wasylyshyn et al., 2011). Ainsi, les capacités à maintenir et manipuler simultanément deux plans mentaux en mémoire de travail, tout comme la gestion de l'interférence produite par le plan mental inapproprié sembleraient être

Chapitre II : Hormones stéroïdiennes et prise de décision

les composantes les plus affectées par le vieillissement (Collette and Salmon, 2013; Wasylyshyn et al., 2011).

Cependant, d'autres facteurs spécifiquement liés aux processus d'alternance semblent pourtant moduler l'ampleur des difficultés rencontrées par les sujets âgés aux tâches de flexibilité cognitive. Ainsi, le caractère prévisible ou aléatoire des stimuli (Kray et al., 2002), la difficulté à les discerner (Mayr, 2001) de même que la phase d'anticipation (Cepeda et al., 2001; Kramer et al., 1999; Meiran et al., 2001) et l'apprentissage des instructions de la tâche (Cepeda et al., 2001; Kramer et al., 1999; Kray et al., 2002) sembleraient être des facteurs pouvant expliquer les différences de performance entre des candidats jeunes et âgés.

Au niveau cérébral, les données de neuroimagerie fonctionnelle, acquises chez les sujets jeunes et sains, ont rapporté que les processus liés à la flexibilité cognitive engageaient un large réseau attentionnel fronto-parietal (De Baene and Brass, 2013; Dove et al., 2000; Gold et al., 2010; Hyafil et al., 2009; Kim et al., 2012; Madden et al., 2010). Ce recrutement massif d'aires cérébrales, impliquées dans des fonctions exécutives distinctes, reflèterait la forte demande de ressources cognitives nécessaire à l'accomplissement de la tâche (De Baene and Brass, 2013; Hakun and Ravizza, 2012; Hyafil et al., 2009; Madden et al., 2010). C'est pourquoi, il est difficile de discerner les centres neuronaux associés à la composante globale de celles spécifiquement liées à l'alternance.

De nombreux travaux ont essayé de dissocier le rôle de chaque structure sans vraiment trouver de consensus. Cependant, au niveau frontal, il en ressort que le cortex latéral préfrontal (i.e., IPFC) serait impliqué dans le contrôle exécutif (i.e., « *executive control network* » en anglais) qui permettrait une réponse rapide et adaptée en sélectionnant la stratégie adéquate, tout en limitant l'influence des informations interférentes (Hartley et al., 2011; Hyafil et al., 2009; MacDonald et al., 2000; Ravizza and Carter, 2008; Wilk et al., 2012). Tandis que l'insula et le cortex cingulaire antérieur (i.e., « *salience network* » en anglais) seraient recrutées pour le suivi, l'évaluation et la gestion des conflits (De Baene and Brass, 2013; Bissonette et al., 2013b; Hakun and Ravizza, 2012; MacDonald et al., 2000; Nee et al., 2011; Wilk et al., 2012).

Les études voulant déterminer l'influence du vieillissement sur les structures cérébrales liées aux capacités de flexibilité ont rapporté un changement dans les patterns d'activation des sujets âgés par rapport aux jeunes (Gazes et al., 2012; Hartley et al., 2011; Jimura and Braver, 2010; Madden et al., 2010). De plus, les résultats obtenus grâce à l'imagerie du tenseur de diffusion ont montré une altération de la connectivité dans la matière blanche et grise des structures cérébrales liées au « *task switching* » (Fjell et al., 2011; Gold et al., 2010; Madden et al., 2010; Pa et al., 2010). Récemment, Gold et collaborateurs (2010)

Chapitre II : Hormones stéroïdiennes et prise de décision

ont montré une corrélation négative entre le « *switch cost* » et les fractions d'anisotropie dans la matière blanche des structures fronto-pariétales gauches. Les auteurs concluent que l'augmentation des coûts liés à l'alternance, lors des tâches évaluant la flexibilité cognitive serait associée en partie à une altération de la microstructure de la matière blanche, lors du vieillissement normal (Gold et al., 2010).

Au niveau comportemental, il est difficile de d'identifier quels processus, liés à la capacité à changer de stratégie mentale et à passer d'une opération cognitive à une autre, sont réellement altérés par le vieillissement. Cependant, il semblerait que la mémoire de travail soit l'une des composantes du « *task switching* » les plus affectées par la sénescence. Au niveau cérébral, une diminution de la cohérence tissulaire dans les fibres nerveuses des structures médiant la mémoire de travail pourrait expliquer l'augmentation des coûts cognitifs et donc expliquer les déficits observés lors des tâches évaluant la flexibilité.

I.3. Vieillissement normal des capacités d'inhibition

La fonction d'inhibition regroupe l'ensemble des mécanismes qui permettent non seulement d'empêcher une information, une pensée, un comportement non pertinent d'interférer avec la tâche en cours mais aussi de supprimer des informations devenues inutiles (Bjorklund and Harnishfeger, 1995; Zacks and Hasher, 1997). Elle représente donc un aspect fondamental du fonctionnement cognitif et émotionnel car intervenant dans une grande variété de comportements, notamment sociaux. C'est pourquoi, son intégrité est indispensable au maintien d'un niveau d'adaptation satisfaisant à l'environnement (Collette and Salmon, 2013).

De nombreux auteurs s'accordent à dissocier la notion d'inhibition en plusieurs processus distincts. Ainsi, Nigg (2000) propose un modèle complet¹² dans lequel il subdivise ce concept en quatre composantes : le contrôle de l'interférence (i.e., qui est la capacité à supprimer les interférences produites par la compétition de différentes informations), l'inhibition cognitive (i.e., définie comme la suppression de la mémoire de travail, des informations non pertinentes), comportementale (i.e., qui permet la suppression de la réponse dominante) et enfin oculomotrice (i.e., qui garantit la suppression des saccades oculaires réflexes) (Nigg, 2000).

¹² Dempster et Corkill (1999) propose un modèle simple où ils définissent trois composantes à l'inhibition : motrice, perceptuelle et linguistique (Dempster and Corkill, 1999a, 1999b).

Chapitre II : Hormones stéroïdiennes et prise de décision

Les travaux évaluant les capacités d'inhibition tendent à prouver que le vieillissement s'accompagnerait d'une atteinte sélective des performances de certaines composantes (Collette and Salmon, 2013; Grandjean and Collette, 2011). Ainsi, l'existence d'une altération des processus d'inhibition intentionnelle lors du contrôle de l'interférence a récemment été mise en évidence ; contrairement, à ceux dits automatiques (ou non-intentionnels) qui semblent, quant à eux, préservés (Andrés et al., 2008; Collette et al., 2009a; Hogge et al., 2008). En outre, ces résultats ont été confirmés dans les domaines mnésiques (i.e., mémoire de travail, la mémoire épisodique et la mémoire sémantique). En effet, les travaux ont rapporté une atteinte des processus inhibiteurs intentionnels ; et ce, quel que soit le domaine étudié (Collette and Salmon, 2013; Collette et al., 2009b). Dans ce contexte d'un déficit sélectif de certaines composantes, il est important de signaler que les données comportementales sur les processus moteur et perceptif ne sont pas parvenues à définir une altération liée à l'âge (Collette and Salmon, 2013; Germain and Collette, 2008; Stawarczyk et al., 2012).

Pris dans leur ensemble, ces résultats confirment que les fonctions exécutives indispensables à un comportement adéquat et par extension, à un processus décisionnel optimal sont altérées par le vieillissement normal. Au niveau cérébral, il semblerait que cette atteinte soit modulée par l'intégrité de la microstructure des structures frontales (Zhong et al., 2012). En outre, il est important de noter le rôle central de la mémoire de travail dans la flexibilité cognitive qui serait affectée lors du vieillissement normal.

II. Influence des hormones stéroïdiennes sur le processus décisionnel vieillissant

La baisse de la concentration sanguine d'hormones stéroïdiennes sexuelles serait en partie responsable du déclin cognitif, observé lors du vieillissement non pathologique (Bayer and Hausmann, 2011a; Dumitriu et al., 2010b; Henderson, 2011; Sherwin and Henry, 2008). L'influence de ces substances chimiques, naturellement sécrétées par une glande endocrine, ne se restreint pas au comportement sexuel. En effet, elles seraient également impliquées dans le développement et le fonctionnement de structures cérébrales associées à des fonctions cognitives (Bayer and Hausmann, 2011a; Becker et al., 2005; McCarthy, 2008, 2009; Young and Becker, 2009). De nombreuses études histologiques menées sur des modèles animaux (Brown et al., 1995; Kuiper et al., 1998; Osterlund et al., 1998; Shughrue et al., 1997, 1996; Yuan et al., 1995) mais aussi chez des primates non-humains (Abdelgadir et al., 1999; Gundlah et al., 2000; Pfaff et al., 1976) ont mis en évidence une

Chapitre II : Hormones stéroïdiennes et prise de décision

importante concentration de récepteurs permettant la fixation de ces composés hormonaux stéroïdiens au niveau cérébral.

Chez les femmes, la ménopause est liée à un épuisement du capital folliculaire ovarien qui s'accompagne d'une baisse de la production des hormones stéroïdiennes. Depuis une trentaine d'années, un traitement hormonal substitutif (i.e., THS) permet de compenser l'insuffisance des sécrétions ovariennes d'œstrogènes et de progestérone responsables de troubles à court et à long terme. Depuis, de nombreuses études se sont intéressées à l'influence des œstrogènes sur les déficits cognitifs observés chez les femmes ménopausées, de façon à montrer que la prise d'un THS pourrait être bénéfique pour lutter contre le ralentissement cérébral lié à l'âge et à la carence oestrogénique (Bayer and Erdmann, 2008; Coker et al., 2010; Daniel, 2012; Maki and Sundermann, 2009; Mitsiades et al., 2008; Rocca et al., 2011; Ryan et al., 2010).

Bien que, les bénéfices (e.g., diminution des bouffées de chaleur, des insomnies....) et les risques (e.g., cancer ovarien, du corps utérin ou encore du sein) sur la santé des patientes qui suivent un traitement hormonal substitutif ont fait l'objet de nombreuses publications et sont donc largement reconnus (Rossouw et al., 2007; Santen et al., 2010). Les effets neuroprotecteurs sur le cerveau et plus particulièrement sur les capacités cognitives demeurent, quant à eux, sujet à controverse (Daniel, 2012; Henderson and Brinton, 2010; Henderson and Popat, 2011; Maki and Dumas, 2009; Rocca et al., 2010, 2011; Siegfried, 2007; Vandenbroucke, 2009). D'autant plus que si le traitement débute tardivement après le début de la ménopause, des effets néfastes sur la santé des femmes ménopausées (Chlebowski et al., 2010; Shumaker et al., 2004), sans apport de bénéfices sur les fonctions cognitives (Coker et al., 2010; Espeland et al., 2010a, 2010b), ont auparavant été rapportés.

Dans un premier temps, nous passerons brièvement en revue l'influence des hormones stéroïdiennes sur le fonctionnement et l'architecture cérébrale. Puis, nous décrirons l'impact du traitement hormonal substitutif sur les performances aux tâches cognitives évaluant les fonctions exécutives (i.e., mémoire de travail, la flexibilité cognitive et l'inhibition) et sur les circuits neuronaux dédiés.

II.1. Les hormones stéroïdiennes influencent l'architecture cérébrale

Au niveau cellulaire, il existe deux modes d'action des hormones stéroïdiennes ; la voie génomique et non génomique (Bailey et al., 2011; Scott et al., 2012; Sherwin and Henry, 2008), nous nous intéresserons exclusivement à cette dernière.

Chapitre II : Hormones stéroïdiennes et prise de décision

Les deux types de récepteurs (i.e., ER- α et ER- β) permettant la fixation des œstrogènes recouvrent un large territoire cérébral ; ce qui leur permet d'interagir avec de nombreux systèmes de neurotransmission, notamment sérotoninergique, cholinergique, catecholaminergique et GABA-ergique (Dumitriu et al., 2010b; McEwen, 2002; Sherwin and Henry, 2008). Ainsi, les études sur l'influence des hormones stéroïdiennes sur les réseaux neuronaux, menées sur des modèles animaux, ont rapporté que la présence d'œstrogènes modifiait la microstructure cérébrale. Par exemple, Tang et collaborateurs (2004) ont montré, chez des jeunes primates femelles récemment ovariectomisées (i.e., 3 mois), que l'injection de cypionate d'estradiol augmentait la concentration des épines dendritiques dans la première couche néocorticale frontale, particulièrement dans la région du dIPFC (i.e., BA 46) (Tang et al., 2004). Ces résultats appuient d'autres travaux suggérant que les œstrogènes contribueraient activement à la plasticité cérébrale en agissant sur la morphologie et la densité dendritique dans les régions cérébrales (Baxter et al., 2013; Dumitriu et al., 2010b; Rocca et al., 2011; Sherwin and Henry, 2008; Voytko et al., 2009) et notamment celles frontales (Bailey et al., 2011; Baxter et al., 2013; Daniel, 2012; Hao et al., 2006, 2007; Tang et al., 2004). En outre, il semblerait que le composé oestrogénique utilisé (i.e., nature, associé ou pas à de la progestérone) soit un modulateur important de l'effet neuroprotecteur et donc des bénéfices observés (McCarthy, 2009; Ribot and Trémollières, 2007; Santen et al., 2010; Sherwin and Henry, 2008; Woolie et al., 2011).

Ces résultats expérimentaux de l'impact des hormones stéroïdiennes permettent d'expliquer indirectement les mécanismes cellulaires mis en jeu lors de l'altération cognitive induite par la carence oestrogénique (Rocca et al., 2010; Sherwin and Henry, 2008). De plus, ils permettent d'entrevoir le mode d'action du traitement hormonal de substitution chez les femmes ménopausées.

Toutefois, de nombreuses études ont rapporté que les cellules cérébrales répondaient différemment aux hormones stéroïdiennes ; et ce en fonction de, non seulement, l'âge auquel débute le traitement, mais surtout du temps qui sépare son initiation de la ménopause naturelle ou artificielle. Chez les femmes, cette réponse optimale serait obtenue si la supplémentation hormonale a débuté aux alentours de la périménopause. C'est-à-dire l'intervalle de temps compris entre le moment où les cycles menstruels deviennent irréguliers et une année complète d'aménorrhées (Daniel, 2012; Maki and Sundermann, 2009; Rocca et al., 2011; Sherwin, 2011; Whitmer et al., 2011, 2011). Cette fenêtre d'action (i.e., « *windows of opportunity* » en anglais) définit donc la période durant laquelle le THS pourrait être le plus efficace aussi bien sur certaines fonctions cognitives que sur diverses pathologies cardiovasculaires ou neurodégénératives par exemple (Santen et al., 2010).

Chapitre II : Hormones stéroïdiennes et prise de décision

Au niveau cérébral, les données de neuroimagerie anatomique rapportent des différences morphologiques entre les femmes sous traitement hormonal et celles n'en prenant pas (Boccardi et al., 2006; Erickson et al., 2005, 2007; Lord et al., 2010; Raz et al., 2004; Resnick et al., 2009a; Robertson et al., 2009). En effet, en comparant trois groupes de femmes ménopausées sous THS (i.e., prenant, ayant pris et commençant un traitement), Erickson et collaborateurs (2004) ont indirectement étudié l'effet de la supplémentation hormonale sur le volume des différents composants cérébraux (i.e., matière blanche, grise liquide céphalo-rachidien) par VBM (i.e., « *Volume Based Morphometry* » en anglais). Les résultats (**Figure 32**) ont révélé que le traitement, ainsi que sa durée, augmentait le volume de la substance blanche et grise (Erickson et al., 2005). Cependant, même si cette étude permet d'entrevoir l'effet à long terme d'une supplémentation hormonale, il est tout de même important de noter que non seulement les femmes ne prenaient pas le même type de traitement mais surtout elles n'étaient pas leur propre contrôle.

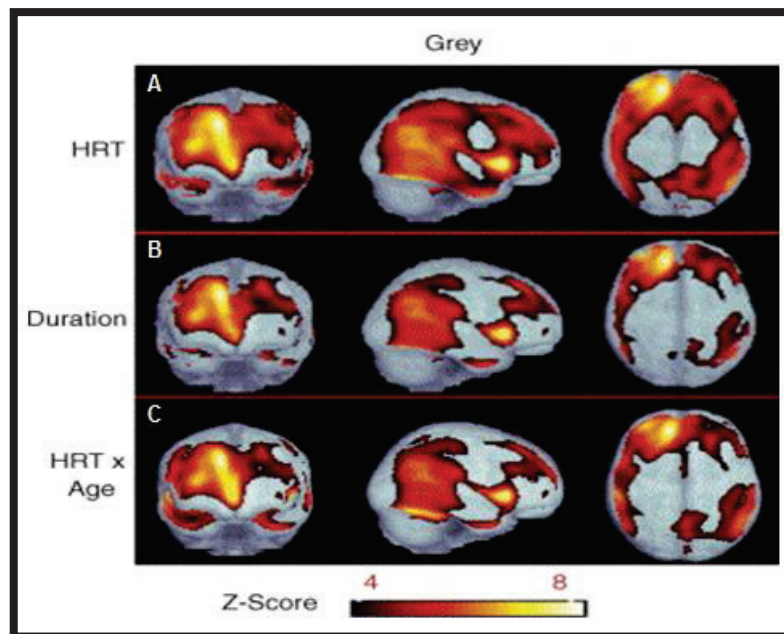


Figure 32 : Effet d'un traitement hormonal sur la morphologie cérébrale. La comparaison entre les 3 groupes de femmes ménopausées montre un effet (A) du traitement, (B) de la durée, (C) de l'interaction (traitement X durée) sur les volumes de la matière grise dans les régions préfrontale, pariétale et temporale, d'après Erickson et al. (2005).

Pris dans leur ensemble, ces résultats suggèrent qu'un traitement hormonal pourrait, chez les femmes récemment ménopausées, atténuer les déficits cognitifs observés lors du vieillissement normal si celui-ci débute pendant une période optimale. En effet, les données expérimentales ainsi que celles de neuroimagerie montrent que les hormones stéroïdiennes ont une influence sur les régions frontale et pariétale associées à des processus cognitifs de haut niveau.

Chapitre II : Hormones stéroïdiennes et prise de décision

II.2. Traitement hormonal et fonctions exécutives

Les données comportementales sur l'influence du traitement hormonal sur les fonctions cognitives ont souvent produit des résultats contradictoires (Bayer and Hausmann, 2009; Henderson and Popat, 2011; Vandenbroucke, 2009). Ces divergences ont essentiellement été expliquées par des différences dans les composés oestrogéniques utilisés, l'âge du début du traitement hormonal des participantes ainsi que la durée et surtout les fonctions exécutives explorées (Lethaby et al., 2008; Maki, 2006, 2012; Sherwin, 2011).

Néanmoins, de récents protocoles standardisés ont permis de mettre en évidence, une corrélation entre l'augmentation de la concentration d'hormones stéroïdiennes biodisponibles et les performances obtenues par des candidates adultes, sous traitement hormonal à certaines tâches cognitives (Henderson, 2007; Maki and Sundermann, 2009; Ryan et al., 2010). En effet, des études comportementales ont montré qu'une supplémentation hormonale initiée durant une fenêtre de réponse optimale augmentait les performances aux tests évaluant la mémoire de travail et la flexibilité cognitive (Maki and Sundermann, 2009). Ces deux fonctions exécutives sont essentielles pour le bon fonctionnement de nombreux processus cognitifs de haut-niveaux et sont associées au cortex latéral préfrontal (Cansino et al., 2013; Godefroy et al., 2008; Hakun and Ravizza, 2012; Hayes et al., 2013; Redick and Lindsey, 2013; Schneider-Garces et al., 2010; Wasylshyn et al., 2011).

Ainsi, Duff et Hampson (2000) ont rapporté que les femmes sous traitement oestrogénique obtenaient de meilleurs résultats (i.e., par rapport à celles n'en prenant pas) aux tests évaluant la mémoire de travail mais pas à ceux explorant celle déclarative (Dove et al., 2000). Par la suite, ces mêmes résultats ont été reproduits dans diverses tâches mesurant les capacités de la mémoire de travail (Bimonte and Denenberg, 1999; Grigorova et al., 2006; Keenan et al., 2001).

En outre chez des femmes récemment ménopausées, il semblerait que le traitement hormonal ait aussi une influence sur les performances aux tâches évaluant la flexibilité cognitive (Erickson et al., 2007; Wegesin and Stern, 2007). Par ailleurs, les capacités d'inhibition sembleraient, elles-aussi, améliorées ; les participantes sous supplémentation oestrogénique faisant moins d'erreurs que les candidates ne prenant pas de THS. Néanmoins, les auteurs n'ont pas observé de différences lors de la comparaison des temps réponses nécessaires à la réalisation de ces différentes tâches (Joffe et al., 2006; Keenan et al., 2001; Maki and Sundermann, 2009).

Chapitre II : Hormones stéroïdiennes et prise de décision

Pris dans leur ensemble, ces résultats suggèrent une influence des hormones stéroïdiennes sur les fonctions exécutives essentielles confirmant ainsi les attentes soulevées par les données expérimentales obtenues sur les modèles animaux (Brinton, 2009). Cependant, il est important de noter que ces travaux comparent deux groupes de participantes voire plus et de ce fait celles-ci ne sont pas leur propre contrôle. C'est pourquoi, ces résultats donnent une mesure indirecte de l'impact des traitements hormonaux stéroïdiens.

II.3. Influence du traitement hormonal sur l'activité cérébrale

Les composés oestrogéniques auraient un effet bénéfique sur le débit sanguin cérébral de repos. En effet, de nombreux travaux suggèrent que la supplémentation en hormones stéroïdiennes donnée lors de la ménopause, pour compenser l'insuffisance des sécrétions ovariennes, augmenterait le débit sanguin cérébral (Bayer and Hausmann, 2011a, 2011b; Compton et al., 2008; Eberling et al., 2000, 2004; Resnick et al., 1998; Smith et al., 2011b). D'ailleurs, Eberling et collaborateurs (2004) ont rapporté que le débit sanguin cérébral de repos était supérieur dans le cortex frontal chez les femmes ménopausées sous THS par rapport à celles n'en prenant pas (Eberling et al., 2004).

Plus précisément, les données de neuroimagerie fonctionnelle ont montré que le traitement hormonal augmentait l'activité dans les régions frontales (Bayer and Hausmann, 2011b; Berent-Spillson et al., 2010, 2012; Eberling et al., 2004; Joffe et al., 2006; Persad et al., 2009; Shaywitz et al., 1999). En effet, Joffe et collaborateurs (2006) ont rapporté que, lors d'une tâche évaluant la mémoire de travail, les participantes sous traitement oestrogénique (i.e., pendant 12 semaines) activaient plus le cortex frontal (i.e., comparé à celles qui étaient sous placebo). Néanmoins, malgré les effets neurobiologiques apparents, les auteurs n'observèrent pas de différences comportementales dans tous les processus cognitifs étudiés (Joffe et al., 2006). Ces résultats appuient donc ceux obtenus par Shaywitz et collaborateurs (Shaywitz et al., 1999). Ainsi, les effets précoces des hormones stéroïdiennes sur les structures cérébrales pourraient indirectement être mis en évidence par les techniques d'imagerie et ce avant même de pouvoir être observés au niveau comportementale (Maki and Sundermann, 2009).

Chez les jeunes femmes non-ménopausées, la relation qui lie l'activité dans le cortex frontal et la concentration sanguine d'œstradiol a récemment été mise en évidence lors de manipulations pharmacologiques (Craig et al., 2007, 2008, 2009). En effet, une diminution des hormones stéroïdiennes induirait une baisse d'activité dans le cortex préfrontal et

Chapitre II : Hormones stéroïdiennes et prise de décision

cingulaire antérieur, ainsi que dans le gyrus frontal médian (Craig et al., 2007). Enfin, Craig et collaborateurs (2009) ont rapporté une réduction de l'activité dans le gyrus frontal inférieur gauche (**Figure 33**), lors de la prise d'un agoniste de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (i.e., Gn-Rh) qui freine la production d'œstrogènes. De plus, les données comportementales montraient une diminution des performances des candidates lorsqu'elles étaient sous Gn-Rh. Toutefois, l'effet était réversible lorsque les taux hormonaux revenaient à la normale (Craig et al., 2008). Cette région étant impliquée dans le traitement des informations sémantiques, ce résultat suggère que les hormones stéroïdiennes seraient nécessaires au bon fonctionnement de cette structure cérébrale lors des processus cognitifs liés (Maki and Sundermann, 2009).

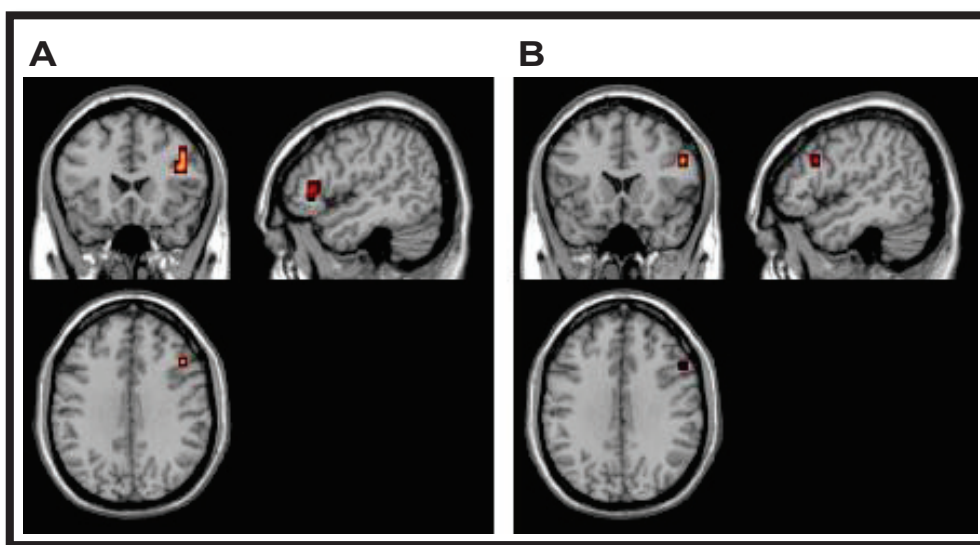


Figure 33 : Influence des œstrogènes sur l'activité du gyrus frontal inférieur gauche. (A) L'activité dans le gyrus frontal inférieur est liée au traitement des informations sémantiques (BA 44/45). **(B)** Lors de la prise d'un agoniste, qui freine la libération d'œstrogènes, l'activité dans cette structure diminue, d'après Craig et al. (2008).

En outre, les travaux comparant les effets des composées oestrogéniques (i.e., œstrogène/progestérone comparée à œstrogène seule) ont montré qu'il n'existait pas de différences d'activités cérébrales ou de performances obtenues lors des tâches cognitives évaluant la mémoire de travail ou la flexibilité cognitive (Duff and Hampson, 2000; Grigorova et al., 2006; Wegesin and Stern, 2007).

Le vieillissement normal s'accompagne d'une diminution de la capacité de certaines fonctions exécutives indispensables à un processus décisionnel optimal. Ce déficit serait, dans une certaine mesure, lié à une altération de la structure cérébrale due, en partie, à une diminution des hormones stéroïdiennes circulantes. Chez les femmes récemment ménopausées, de nombreuses études ont suggéré qu'un traitement hormonal substitutif pourrait limiter les effets du vieillissement sur les régions cérébrales si celui-ci débute dans

Chapitre II : Hormones stéroïdiennes et prise de décision

une fenêtre optimale d'action. En outre, les données de neuroimagerie fonctionnelle suggèrent qu'il serait possible de détecter les effets précoces d'une supplémentation oestrogénique sur les régions cérébrales, associées à des processus cognitifs de haut niveau, avant de pouvoir les évaluer à l'aide des tâches comportementales dédiées.

III. Etude de l'influence des hormones stéroïdiennes sur la flexibilité cognitive chez les femmes récemment ménopausées

III.1. Problématique et objectifs

Dans les pays industrialisés, l'allongement de la durée de vie associé à l'arrivée à l'âge de la retraite des « *baby boomers* » va augmenter le poids des seniors dans la société. Cette mutation, qui devrait se prolonger jusqu'en 2050, ne sera pas sans conséquence sur l'équilibre de notre pays, de son modèle social et économique. Ainsi, le mieux vieillir devient un facteur socio-économique majeur à ne pas négliger.

Cette étape importante de la vie de l'Homme s'accompagne d'une diminution de la concentration sanguine d'hormones sexuelles stéroïdiennes aussi bien chez les hommes que chez les femmes (Hogervorst and Bandelow, 2010; Horstman et al., 2012; Vest and Pike, 2013). En outre chez ces dernières, les hormones sexuelles, régulées par le cycle menstruel, n'affectent pas seulement la reproduction mais peuvent aussi influencer un vaste panel d'états physiologiques, aussi divers que la croissance osseuse ou des processus cognitifs tel que l'humeur ou encore l'apathie (Boulware et al., 2012; Maki and Sundermann, 2009; Shanmugan and Epperson, 2012). Or, les femmes vivent presque la moitié de leur vie en étant ménopausées. C'est pourquoi, la baisse des hormones stéroïdiennes circulantes serait non seulement à l'origine de nombreuses pathologies invalidantes, notamment osseuses et cardio-vasculaires, mais aussi d'une altération de certaines fonctions cognitives (Bishop et al., 2010; Grady, 2012). Ces dysfonctionnement exécutifs, associés à une dégradation du système de récompense, altéreraient le processus décisionnel en empêchant l'anticipation (Chowdhury et al., 2013; Eppinger et al., 2011). En outre, l'altération de la prise de décision pourrait être, en partie, liée aux difficultés à apprendre par « *feed-back* » afin d'estimer correctement les conséquences, ce qui influencerait les interactions sociales (Bishop et al., 2010; Brown and Ridderinkhof, 2009; Carpenter and Yoon, 2011; Grady, 2012; Mohr et al., 2010). Dans les cas extrêmes, ce déclin cognitif conduirait au développement de pathologies neuropsychiatriques (Henderson, 2011; Henderson and Brinton, 2010; Vest and Pike, 2013).

Chapitre II : Hormones stéroïdiennes et prise de décision

Au vue de la présence de récepteurs oestrogéniques au niveau des lobes frontaux et de l'hippocampe, structures impliquées dans la mémoire verbale et de travail ; l'hypothèse selon laquelle les hormones stéroïdiennes pourrait avoir un rôle neuroprotecteur contre la détérioration des fonctions cognitives observées lors du vieillissement sain ou lors de maladies neurodégénératives, telles que la maladie de Parkinson ou d'Alzheimer, a été avancée (Daniel, 2013; Maki and Sundermann, 2009; Voytko et al., 2009; Whitmer et al., 2011). Cependant, les études basées sur cette hypothèse ont rapporté des résultats contradictoires qui ont souvent été associés aux processus cognitifs explorés, à l'état général des participantes recrutées, la molécule oestrogénique utilisée ou encore l'âge du début du traitement (i.e., par rapport aux derniers cycles menstruels) ainsi que sa durée (Maki and Henderson, 2012; Maki and Sundermann, 2009; Rocca et al., 2011). Il semblerait tout de même qu'un traitement hormonal de substitution débutant peu de temps après le début de la ménopause puisse protéger certaines performances cognitives (Rocca et al., 2010; Siegfried, 2007; Whitmer et al., 2011).

En associant une approche pharmacologique à la neuroimagerie fonctionnelle et en se basant sur l'hypothèse que si une supplémentation oestrogénique débute durant une période d'action optimale, il permettrait, chez des femmes récemment ménopausées, de restaurer l'activité cérébrale dans les régions frontales. L'objectif de cette étude est de caractériser les effets d'un traitement hormonal de substitution (i.e., 17 β estradiol + progestérone) sur la flexibilité cognitive.

Selon une procédure en double aveugle et contrebalancée entre les participantes, ces dernières commençaient soit par une séquence de 2 mois au cours desquelles, elles suivaient un traitement hormonal (i.e., 17 β œstradiol + progestérone), puis les deux suivants prenaient une molécule placebo ou inversement. Plus précisément pour recréer les conditions d'un cycle menstruel régulier, durant les 11 premiers jours, les femmes absorbaient quotidiennement *per os* une pilule composée de 2mg de 17 β estradiol, par la suite pendant les 10 suivants 100 mg de progestérone étaient ajoutés. Pour finir, lors des 10 derniers jours, les participantes n'avaient pas de traitement à suivre (**Figure 34**). A la fin de chaque étape (i.e., sous traitement hormonal et sous placebo), une session d'imagerie fonctionnelle était réalisée durant laquelle les femmes effectuaient une tâche permettant d'évaluer la flexibilité cognitive (Dreher and Grafman, 2003).

III.2. Article 2 : Hormone therapy increases cognitive control-related prefrontal activity in early post-menopausal women

Cet article est actuellement en soumission auprès de la revue *Proceedings of the National Academy of Sciences*. Pour en faciliter la lecture, les figures ont été intégrées dans la section résultats auxquelles elles se réfèrent. Les tables de coordonnées anatomique ont été insérées à la fin de l'article dans la section *supplemental data*.

Hormone therapy increases cognitive control-related prefrontal activity in early post-menopausal women

Abbreviated title: Effect of Hormone Therapy on task switching

Romuald Girard^{*}, Michel Pugeat[†] and Jean-Claude Dreher^{*}

^{*}*'Reward and decision making' team, Cognitive Neuroscience Center, CNRS, 69765 Bron (Lyon), France*

[†] *INSERM U 863, Steroid Hormones laboratory, 69765 Bron (Lyon), France.*

Manuscript informations : 246 words in the abstract, 687 words in introduction, 1951 words in discussion, 28 pages, 6 figures, 3 tables

Conflict of interests : The authors declare no competing financial interests.

Acknowledgements : This research was funded by research grants from the 'Medical Research foundation' (FRM n° DLC20060206409), a Ph.D fellowship from the ADR CIBLE (2009) and the 'Laboratory of excellence' (Labex Cortex) to J-C D. We thank Dr Julie Thomas for help recruiting the subjects and data acquisition and the CERMEP staff for help during scanning.

Chapitre II : Hormones stéroïdiennes et prise de décision

Abstract

Preclinical research using rodent models demonstrated that estrogens play beneficial effects on cognition and neuroprotective effects if they are administered during a critical period near the time of cessation of ovarian function. Clinical data have been equivocal and very controversial as to the benefits to the brain and cognition of hormonal therapy (HT) in postmenopausal women. Reevaluation of the role of estrogens proposed that HT may effectively prevent the deleterious effects of aging on cognition, and reduces the risks of dementia, including Alzheimer's disease and mild cognitive impairment if it is initiated early at the beginning of menopause. Here, we used functional MRI and a counterbalanced, double-blind, randomized and crossover placebo-controlled design in early post-menopausal women to test directly for a modulation of brain activity during cognitive control. While women performed a task switching paradigm, HT induced greater activity in the dorsolateral, ventrolateral prefrontal cortices and anterior cingulate cortex as compared to placebo. These results indicate that HT restores LPFC functioning if HT is taken early at the beginning of menopause. These findings have important clinical implication because cognitive flexibility is an outcome variable that predicts dementia later in life and because reduced lateral prefrontal cortex activity in executive functions is observed in early dementia. Together, these results provide evidence of a neurofunctional modulation of cognitive control mechanisms by HT in early post-menopausal women and establish that HT protects against age-related cognitive control-reduced lateral prefrontal activity when HT is initiated early at the beginning of menopause.

Significance Statements

Both in men and women, aging is accompanied by gonadal steroid function decline. In post-menopausal women, this fall in sex hormones concentration may be in part responsible of very late-onset schizophrenia, Parkinson's disease and neuropsychiatric disorders in which cognitive control impairment play an important role. To investigate influence estrogens on cognitive flexibility neural substrates using fMRI, 12 post-menopausal women received, in counterbalanced order, oestrogens therapy and placebo over 2 months each. Neuroimaging data showed that brain areas involved in working memory and cognitive control were more activated under HRT. Our results supported "windows of opportunity" hypothesis in post-menopausal women, sustaining hormone replacement therapy may protect against age-related cognitive slowing when initiated early close to menopause onset.

Chapitre II : Hormones stéroïdiennes et prise de décision

Introduction

Fundamental behavioral and physiological data in rodents and monkeys provide strong evidence for the existence of a window of opportunity for a neuroprotective effect of estradiol on the brain and for beneficial effects on cognitive functions, when estrogens are initiated near the time of cessation of ovarian function, but not after a long period of ovarian hormone deprivation (Daniel, 2013; Maki and Sundermann, 2009; Rocca et al., 2011). In humans, the effects of HT on brain and cognition are much more controversial. A number of studies reported that HT may prevent the deleterious effects of aging on cognition in early post-menopausal women, and reduces the risks of dementia, including Alzheimer's disease and mild cognitive impairment (Henderson and Brinton, 2010; Rocca et al., 2010) while HT administrated in postmenopausal women well beyond midlife does not improve cognitive skills (Henderson, 2011; Henderson and Popat, 2011; Resnick et al., 2009b). The age when the treatment was initiated has been proposed to be a key factor explaining part of the discrepant observations concerning a neuroprotective effect of HT (Daniel, 2013; Maki and Sundermann, 2009). Paralleling animal studies, a 'critical time window' hypothesis has been proposed, stating that HT effectively decreases cognitive decline in aging when it is initiated around the time of menopause, but not if it is administered decades later.

Randomized, placebo-controlled, clinical trials of HT in early post-menopausal women demonstrate a beneficial effect of estrogen on verbal episodic memory, a measure which is the earliest predictor of Alzheimer's disease (Blacker et al., 2007; Maki and Sundermann, 2009). Extending these behavioral assessment, a number of neuroimaging studies indicate that HT enhances prefrontal cortex activity during episodic and working memory (Bartholomeusz et al., 2008; Ryan et al., 2010). Yet, surprisingly little is known about the effects of HT on brain activity related to cognitive control, a key function for flexible mental set-shifting and selection of actions and control of behavior in response to environmental context and internal goals. Studying the impact of HT on the neural substrates of cognitive control in early post-menopausal women has important implications for health and neurological diseases because declines in executive processes are central to explain normal age-related cognitive impairments (Clapp et al., 2011; Dreher et al., 2008a, 2012) and because of potential benefits of HT on reducing the risks of neurodegenerative disorders, known to disrupt cognitive control prefrontal systems (Hedden and Gabrieli, 2005; Schroeter et al., 2012).

Here, we directly investigated the effects of sequential 17β estradiol plus progesterone oral pills during task switching, a core component of cognitive control, by carefully selecting early (48-55 years of age) post-menopausal women (with amenorrhea experienced between 6 to 12 months) in a counterbalanced, randomized, crossover, double-

Chapitre II : Hormones stéroïdiennes et prise de décision

blind and placebo-controlled design (**Figure 34**). Women took HT and a placebo during 8 weeks each. None of the women had ever taken HT before inclusion in the study. Women performed a task switching paradigm twice (once under placebo, once under HT), which consisted in alternating between two letter discrimination tasks based on the color of the letters. Since flexibility in switching between cognitive operations has demonstrated the engagement of a network including the lateral prefrontal cortex (ventral and dorsal parts) and anterior cingulate cortex (ACC) in healthy young participants (Badre, 2012; Barbey et al., 2012; Brass et al., 2003; Dreher et al., 2002; Joseph et al., 2012; Mars and Grol, 2007) we hypothesized that HT, as compared to placebo, could modulate activity of these brain areas during task switching at the beginning of menopause.

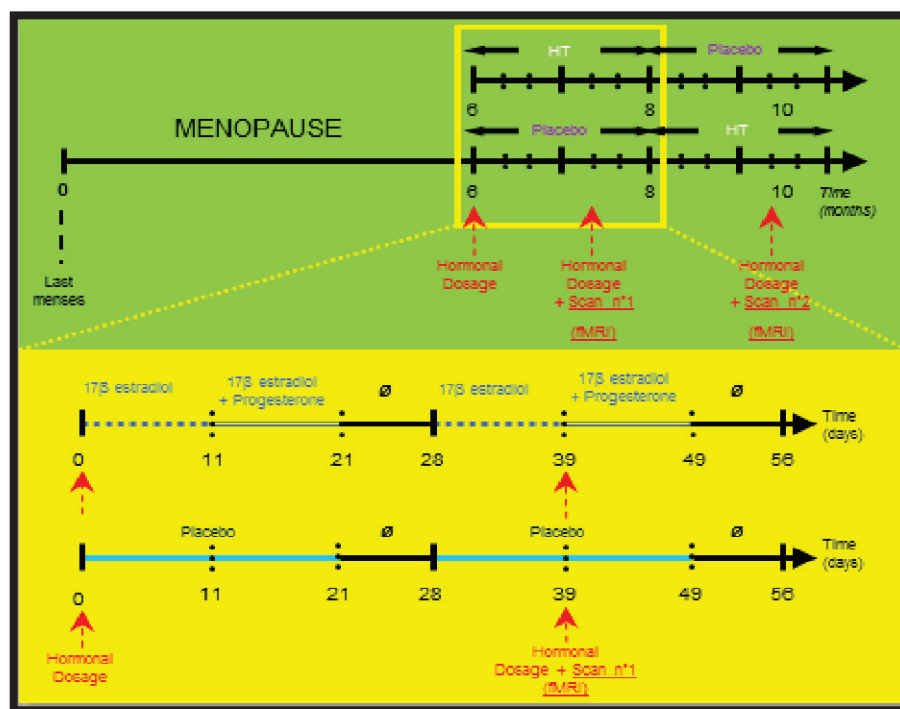


Figure 34 : Experimental design. Early postmenopausal women were enrolled in a double blind, randomized, placebo-controlled crossover study. They took a daily pill of either HT (respectively placebo) for two cycles of 28 days each, followed by two consecutive months of placebo (respectively HT). For the first 11 days of a 'restored' menstrual cycle (under HT), pills contained 17 β estradiol (2 mg/day). From the 12th to the 21th day, the pills contained an addition of 100 mg/day of progesterone. This was followed by a week washout period. This cycle was repeated for a second month (see yellow rectangle). After these two months, a new cycle started: women receiving HT first were administrated with a placebo containing 2 mg/day of inactive substance for the first 11 days and 102 mg/day for the following 10 days. This cycle was repeated during a last cycle of 28 days. The order of receiving HT and placebo was randomly assigned and counter-balanced. Blood samples were collected at the beginning of the study and on each day of scanning (once under HT and once under Placebo).

Our current crossover placebo-controlled design has a number of advantages because it controlled for a number of factors that have contributed to the discrepancies in the estrogen–cognition literature. These factors include differences in the estrogen compounds used, their route of administration, HT duration, age at HT initiation, inclusion of both past and current users HT and cyclic *versus* continuous regimens (Shafir et al., 2012). In contrast, in our study, none of the women had taken HT before and each crossover woman serves as

Chapitre II : Hormones stéroïdiennes et prise de décision

her own control using the exact same dose, duration and mode of administration of HT, thereby reducing the influence of these confounding factors.

Chapitre II : Hormones stéroïdiennes et prise de décision

Materials and Methods

Subjects

Fifteen healthy, right-handed non-smoking early post-menopausal women were recruited through advertisement in local newspapers. Three of them were excluded from the analyses because of problems encountered during scanning. The mean age of the twelve remaining women was 51.8 ± 2.1 old (range 48–55 y.o.). Importantly, none of the women had ever taken hormonal therapy before inclusion in the study. Menopause was considered established if women experienced amenorrhea since at least six months, but no longer than 12 months. The menopausal status was confirmed on the inclusion day by low plasma estradiol levels (29.9 ± 23.7 pmol/L) and by increased folliculo stimulating hormone (FSH) level (>30 IU/l) for each woman. Women were 'early' post-menopausal (9.6 ± 5.7 months) at the time of the first scan, which is a crucial component of the study regarding the selective window hypothesis. Women were initially screened by phone interview. This initial interview was followed by a full clinical interview and a physical exam (done by M.P). Exclusion criteria included any use of estrogen or progestin, current or previous mental disorders, depressive tendency, pathological gambling, hypertension, diabetes, cholesterol, breast cancer and MRI contraindications. All women were french native speakers and had at least a high school level of education. Before inclusion in the fMRI experiment, participants performed the Vocabulary, Matrix Reasoning and Digit span subtests of the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS). Subjects were also administered the South Oaks Gambling Screen (SOGS) and the Beck Depression Inventory (BDI). The study was approved by the local ethics committee.

Hormone and Placebo treatment

Our choice of the hormonal treatment (sequential estrogen-plus-progestin) was done to reproduce hormonal environment of physiological premenopause (Anderson et al., 2004; Rossouw et al., 2002) and was also based on the fact that unopposed estrogen (the supplementation of endogenous estrogens without a progestagen) can result in endometrial hyperplasia, a precursor to endometrial cancer. Each woman received HT and a placebo in a random and counter-balanced order (6 women started the experiment with 2 months of HT while the other 6 women started it after taking a placebo for 2 months) (**Figure 34**). For the first 11 days of a 'restored' menstrual cycle, women took a daily pill containing 17β estradiol (2 mg/day). From the 12th to the 21st day, women took 100 mg/day of oral progesterone in addition to estradiol. This was followed by a week washout period. This same cycle was

Chapitre II : Hormones stéroïdiennes et prise de décision

repeated during a second month. The group of women receiving HT during the first 2 months of the experiment took placebo pills on week 8 for 11 days and for the following 10 days. There was a week washout period and this placebo cycle was repeated once again. The visual aspect and dose of the placebo pills was exactly the same as those with active treatment, but they only contained a sweet powder. Hormone and placebo were manufactured by the Pharmacy Division of the 'Groupement Hospitalier Est' (Bron, France). Women had to take their pills every day at the same time. On the scanning days, women took their pills one hour before the session.

Hormonal measures

Four venous blood samples were drawn to measure estradiol plasma level: one before the study to check the post-menopausal status, one on the first day of inclusion in the study and the last two before each fMRI session. The samples were centrifuged, aliquoted, and stored at -70°C until time of assay. Serum 17 β -estradiol was measured by tritiated radioimmunoassay after diethylether extraction. The anti-estradiol antibody was raised by immunization of rabbit with estradiol-6-CMO-BSA. The antibody cross-reacted by 8.8% with 6-OH-estradiol, 3.0% with 16-ceto-17 β -estradiol, 1% with estrone, 0.15% with estriol, 0.4% with 17 α -estradiol, 0.1% with ethynyl-estradiol and <0.001% with testosterone or 17 α -OH-progesterone. The detection limit was 11 pmol/L and the inter-assay coefficient of variation was 12.1% for 21 pmol/L, 6.0% for 100 pmol/L and 9.4 % for 169 pmol/L. An ANOVA was performed with HT/placebo as independent factor to test the difference between estradiol levels on the two scanning days.

Quality of life assessment

On the first day of the visit and at the end of each week of our 16 weeks study, women filled the Women Health Questionnaire (WHQ). The WHQ is a 36-item questionnaire assessing nine domains of physical and emotional health experienced by mid-aged women. More specifically, the following domains are covered by the questionnaire: depressive mood, somatic symptoms, memory/concentration, vasomotor symptoms, anxiety/fear, sexual behavior, sleep problems, menstrual symptoms and attractiveness. Thus, the WHQ measures a range of domains of symptom experience relevant to the menopause, such as vasomotor symptoms and other symptoms, which are associated with psychosocial factors, general health and or aging, such as sleep, sexual problems and cognitive difficulties. The scores obtained for each domain were averaged for each subject and for each stage of the

Chapitre II : Hormones stéroïdiennes et prise de décision

experiment, i.e. during HT (8 weeks) and during placebo administration (8 weeks). The higher the score was, the lower the subjects' well-being.

fMRI Methods

Stimuli and Task

On each scanning day, women had to respond to visual stimuli, which consisted of single alphabetical red or green letters (vowels or consonants, lower or upper case) presented at the center of the screen, by pressing on one of two response buttons held in each hand (**Figure 35.A**). One fMRI session was composed of 5 runs, each with 3 conditions (24 trials in each condition). A cue consisting in a distinct written instruction was provided at the beginning of these conditions. In the *vowel-consonant discrimination* condition (task A), subject had to press the right button if the letter was a vowel and the left button if the letter was a consonant. In the *case discrimination* condition (task B), subject had to press the right button if the letter was in upper case and the left button if the letter was in lower case. In these two control conditions, the color of the letter was irrelevant and changed randomly. The baseline (or control condition) was composed of the mean of these two discrimination tasks $[(A + B)/2]$ (i.e., the two single tasks averaged together).

In the *task switching* condition, subject had to perform one of the two tasks mentioned above according to the color of the letter, that is red letters indicated the vowel–consonant discrimination condition while green letters indicated the case discrimination condition. In the three conditions, the Inter Stimuli Interval (ISI) was 3 s and the stimulus duration was 800 ms. The letters used in the different conditions were taken among the following set of letters (i.e., upper or lower cases, red or green): c, d, f, h, k, m, p, r, t, v, a, e, i, o, u, y. All conditions were constructed by pseudo-randomly choosing among this set of letters that were equated for the number of vowels/consonants, upper/lower case letters, red/green letters, and correct left/right responses. Each run was pseudo-randomly ordered according to a Latin square design, so that each condition appeared only once at different serial positions within a run and that control and switch conditions alternated. The order of runs was also counterbalanced across subjects.

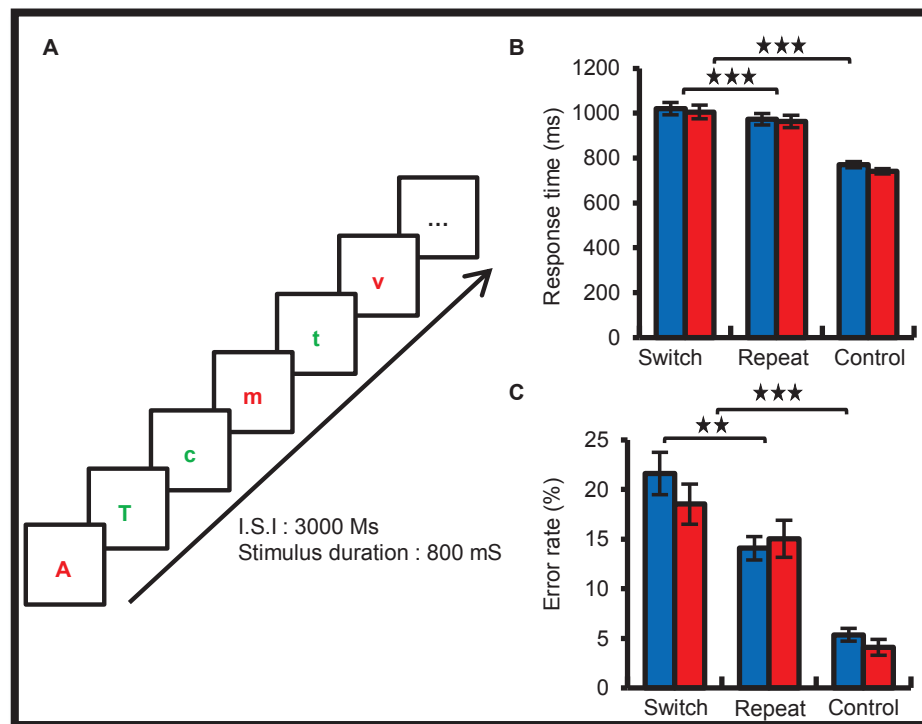


Figure 35 : Tasks and behavioral results. (A) Women responded to visually presented letters by pressing response buttons with their right or left hand. Each condition was cued by a distinct written instruction displayed at the beginning of the run. In task-switching condition, subjects had to switch between two letter-discrimination tasks depending upon the color of the letter. If the letter was red, subjects performed a vowel–consonant discrimination task (vowel, right; consonant, left). If the letter was green, subjects performed a case discrimination task (upper case, right; lower case, left). In two conditions used for control, women performed each of these two vowel/consonant and upper/lower case discrimination tasks in separate blocks of trials.

The control was the average of these two simple discrimination tasks. Stimuli appeared with fixed timing (inter stimuli interval=3s, stimulus duration=800 ms) in a pseudo-randomized order. (B) Mean and SEM response time. During task switching condition, subjects were significantly statistically slower ($p < 0.001$), compared to control condition. Moreover, a significant switch cost was observed ($p < 0.001$) when subjects were involved in a switch trial (e.g., compared to repeat trial). No significance was observed when comparing HT and placebo. (C) Mean and SEM Error rate. Focusing on switch trial, women made significantly more errors than compared to repeat ($p < 0.01$) and control ($p < 0.001$) trials. No differences between hormonal states were observed.

fMRI acquisition

Each subject was scanned twice (i.e., the 11th day of the 2nd and of the 4th month). High-resolution images were obtained with a 1.5 T Siemens Magnetom Sonata Maestro Class MRI System (Siemens, Munich, Germany). Two higher order shimming procedures were completed: the first one covered the whole brain, whereas the second one was localized in the orbito-frontal region. In addition, five functional time series of 100 whole-brain images functional scans were performed with an EPI T2*-weighted sequence (TR/TE=2500/60 ms, flip angle = 90°; FOV = 22 cm, acquisition matrix = 64 x 64, slices thickness = 4 mm). An axial anatomic T1-weighted sequence (TR/TE = 1970/3.93 (ms), inversion time TI = 1100 ms, FOV = 256 mm, acquisition matrix = 256x256, slice thickness = 1mm, number of slices = 26) along the anterior commissure/posterior commissure (i.e., AC/PC) line and covering the whole brain was also acquired.

Chapitre II : Hormones stéroïdiennes et prise de décision

Data Analysis

The fMRI data from both scanning sessions (HT and placebo) were preprocessed and analyzed using the SPM8 software (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK), implemented in Matlab 7.7 (The MathWorks, Natick, USA).

The four initial scans were discarded to only use data acquired during steady state magnetization. First, images were corrected for spatially realigned to the first image from the first session using a six-parameter, rigid-body transformation, unwrapped to correct for geometric distortions. Inhomogeneities distortions-related correction maps were created with fieldmap SPM toolbox, using the phase of non-EPI gradient echo images measured at two echo times (5.19 ms for the first echo and 9.95 ms for the second). Using Mazaika approach, scan artifacts were detected and repaired using average intensity and scan-to-scan motion performing the artifact repair algorithm from the ArtRepair SPM toolbox (Mazaika et al., 2009). For each participant, T1-weighted anatomical images were coregistered to the mean EPI, and segmented into white and gray matter. Then, grey matter was normalized using standard Montreal Neurological Institute (MNI) space template conforming to the Talairach orientation system (Talairach and Tournoux, 1988), by applying a 12-parameter affine transformation followed by a nonlinear warping (Ashburner and Friston, 1999). The computed transformation parameters were, then applied to all of the functional images, interpolated to a final voxel size of $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$. Finally, an equivalent spatial smoothing of 8 mm full width at half maximum (i.e., FWHM) Gaussian kernel was applied.

A random-effect, epoch-related statistical analysis was performed in a two-level procedure. At the single-subject level, statistical parametric maps were computed from fMRI time series as a block design using a separate general linear model (i.e., GLM) for each subject and each session. A set of boxcar functions, modeling the duration of each conditions (Task A, Task B and Task Switching) separately, was convolved with a synthetic hemodynamic response function lasting 78 seconds. The data were high-pass filtered (128 s cutoff) to remove low-frequency drifts and serial correlations were accounted for by an autoregressive model of the first order. Contrast images were calculated for each participant in both sessions to compare brain activity during task switching relative to the control condition, composed of the averaged of the two single tasks A and B.

The first levels maps were then submitted to a second level analysis in which subjects were treated as a random effect, using a flexible factorial model with subjects, hormonal state (placebo, HT) and conditions (task switching and control) as factors. First, we investigated the resulting statistical maps for the comparison between task switching relative

Chapitre II : Hormones stéroïdiennes et prise de décision

to control, regardless the hormonal state (i.e. task switching > Tasks (A+B)/2) ($p < 0.001$ uncorrected). Subsequently, we directly compared the two hormonal states (HT compared to placebo) during task switching relative to control, using a flexible factorial design with hormonal state, task switching and control conditions as factors ($p < 0.001$, uncorrected).

Region Of Interest Analysis

Regions Of Interest (i.e., ROI) were used to determine mean beta weights for each condition in the two hormonal states. Regions of interest were defined functionally from the two hormonal states whole-brain analyses and conducted with the extension of SPM MarsBaR (i.e., available at : <http://marsbar.sourceforge.net/>). For HT compared to placebo during task switching relative to control, the functional clusters of interest were the right dorsolateral prefrontal cortex, inferior Frontal Gyrus / Junction (iFG) and in the inferior frontal junction/anterior insula bilaterally (**Figure 39**). Whereas for the anterior cingulate cortex, betas values were extracted on pick-voxel activity. In statistical comparison between placebo and HT, the functional ROI was in the right anterior medial prefrontal cortex. We focused on these brain regions because of their reported role in task switching in the same paradigm (Dreher et al., 2002) and other task switching designs (Brass et al., 2003; Dreher et al., 2002).

Figure 38 and **Figure 39** show the parameter estimates obtained from GLM1 in each ROI. Note that no statistical test was performed on these parameter estimates because the ROI analysis is not independent from the whole-brain analysis.

Results

Hormone measures and clinical ratings

On the day of inclusion in the study (i.e. before HT or placebo treatment), plasma estradiol level was 29.9 ± 23.7 pmol/L, confirming women's menopausal status. This baseline level was significantly lower than when women were under HT (142.7 ± 70 pmol/L) ($F_{(1, 11)} = 34.6$, $p < 0.001$) and did not differ from placebo level (20.6 ± 2.9 pmol/L) ($F_{(1, 11)} = 2.12$, $p = 0.17$). As expected, when directly comparing estradiol concentrations on the two scanning days, HT increased plasma estradiol levels under HT as compared to placebo ($F_{(1, 11)} = 34.6$, $p < 0.001$) (**Figure 36.A**).

We also compared the scores obtained in the nine domains assessed by the Women Health Questionnaires after 8 weeks under HT as compared to 8 weeks under placebo (**Figure 36.B**). These scores did not significantly differ between HT and placebo ($F_{(8, 44)} = 0.2$,

Chapitre II : Hormones stéroïdiennes et prise de décision

$p=0.98$), suggesting that larger samples neuropsychological studies are needed to ensure sufficient power to test these hypotheses.

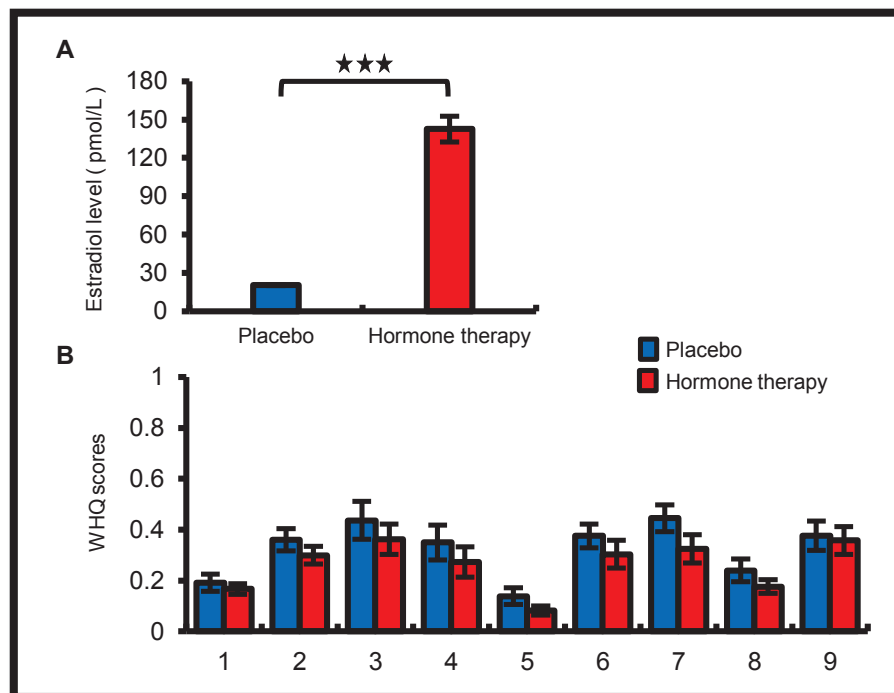


Figure 36 : Estradiol measures and evaluation of women's quality of life. (A): Estradiol level (pmol/L) measured on the two days of the scanning sessions under HT and Placebo. (B) Scores of the nine parameters (1: Depressed mood, 2: Somatic symptoms, 3: Memory/concentration, 4: Vasomotor symptoms, 5: Anxiety/Fears, 6: Sexual behavior, 7: Sleep problems, 8: Menstrual symptoms, 9: Attractiveness) of the Women's Health Quality of life questionnaires obtained before the beginning of the study, and all along the Placebo and HT period reported for all subjects after averaging their individual scores.

Behavioral results during scanning

Mean Responses Times (RT) (**Figure 35.B**) and error rate (ER) (**Figure 35.C**) during the fMRI session were first assessed with a repeated ANOVA with condition (task switching, control) and treatment (HT, placebo) as factors. RTs that were longer than 1800 ms were excluded from the analysis. As expected, subjects were slower ($F_{(1, 11)} = 37.8$, $p < 0.001$) and made more errors ($F_{(1, 11)} = 11.6$, $p < 0.001$) during task switching than during the control condition, indicating that the switching condition demanded additional cognitive processes to those needed for the control condition (average of tasks A and B performed separately). There was no main effect of treatment on RT ($F_{(1,11)} = 0.4$, $p = 0.5$) or error rates ($F_{(1,11)} = 0.6$, $p = 0.4$), nor interaction between conditions and treatment types (RT : $F_{(1,11)} = 0.7$, $p = 0.4$; error rate : $F_{(1,11)} = 0.002$, $p = 0.96$). In addition, we performed another ANOVA including treatment (HT vs Placebo) and type of trials (switch versus repeat) from the task switching condition alone. In this analysis, we observed a task switch cost on RT ($F_{(1, 11)} = 18.8$, $p < 0.001$) and error rates ($F_{(1, 11)} = 7.9$, $p < 0.01$), no main effect of treatment on RT ($F_{(1, 11)} = 0.0035$, $p = 0.95$), and error rates ($F_{(1, 11)} = 0.3$, $p = 0.5$). No interaction between switch cost and

Chapitre II : Hormones stéroïdiennes et prise de décision

treatment reached statistical significance (RT : $F_{(1, 11)} = 0.001$, $p=0.97$; error rate : $F_{(1, 11)} = 2.2$, $p=0.1$).

fMRI results

Brain regions engaged by task switching compare to control, regardless of treatment type

We first searched for brain regions engaged by “task switching” relative to the control condition ($p < 0.001$ uncorrected, extend threshold=20) (**Figure 37, Table 2**). Significant activations were found in the inferior frontal gyrus bilaterally (BA 45, 47), the middle frontal gyrus bilaterally (BA 44, 45), the superior frontal gyrus bilaterally (BA 6, 9) and the left precentral gyrus (BA 6), putamen and SMA (BA 6). Activations were also found in the bilateral superior parietal lobule (BA 7, 40), the left inferior parietal lobule (BA 7), precuneus (BA 7) and right angular gyrus (BA 7). Moreover, the left middle (BA 20) and right inferior (BA 37) temporal gyrus, right fusiform gyrus (BA 20) and temporal pole (BA 38) were more activated. Finally, bilateral calcarine (BA 17, 19) and inferior occipital gyrus (BA 19), the left superior (BA 19) and middle (BA 18) occipital gyrus (BA 19) were also more activated. Finally, the anterior lobe (BA 37), the vermis bilaterally and the left posterior lobe (BA 19) of the cerebellum, the right insula (BA 47) and middle cingulate cortex (BA 23) showed greater activity.

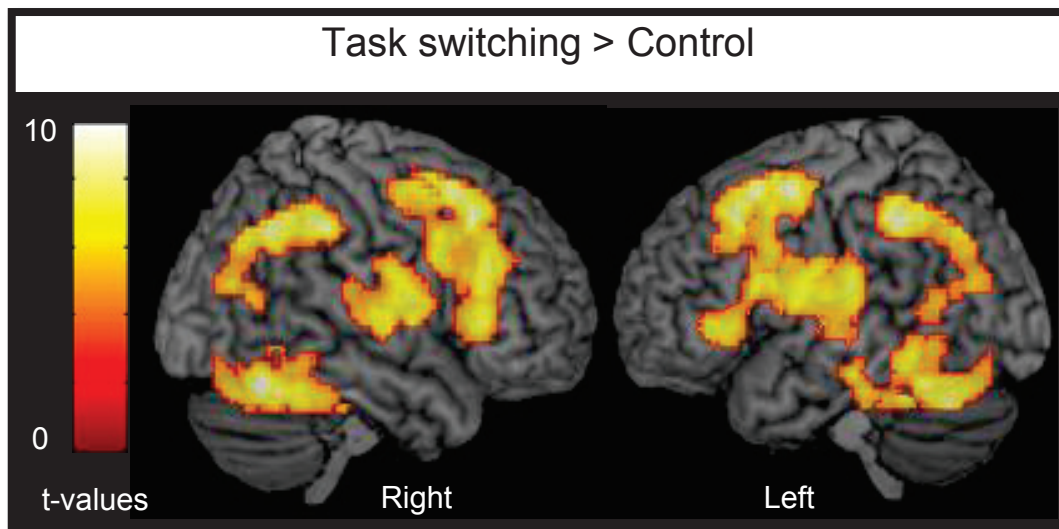


Figure 37 : Brain regions engaged by task switching compare to control, regardless of treatment type. Data for brain regions commonly activated by task switching relative to control, regardless of hormonal status, were overlaid onto a 3D-rendered brain ($p < 0.001$, uncorrected, extend threshold=20).

Chapitre II : Hormones stéroïdiennes et prise de décision

Conversely, relative deactivation was observed in the opposite comparison (control > task switching) in a large anterior medial frontal cortex region extending to the subgenual cingulate cortex, consistent with the default mode network (**Figure 38.A**).

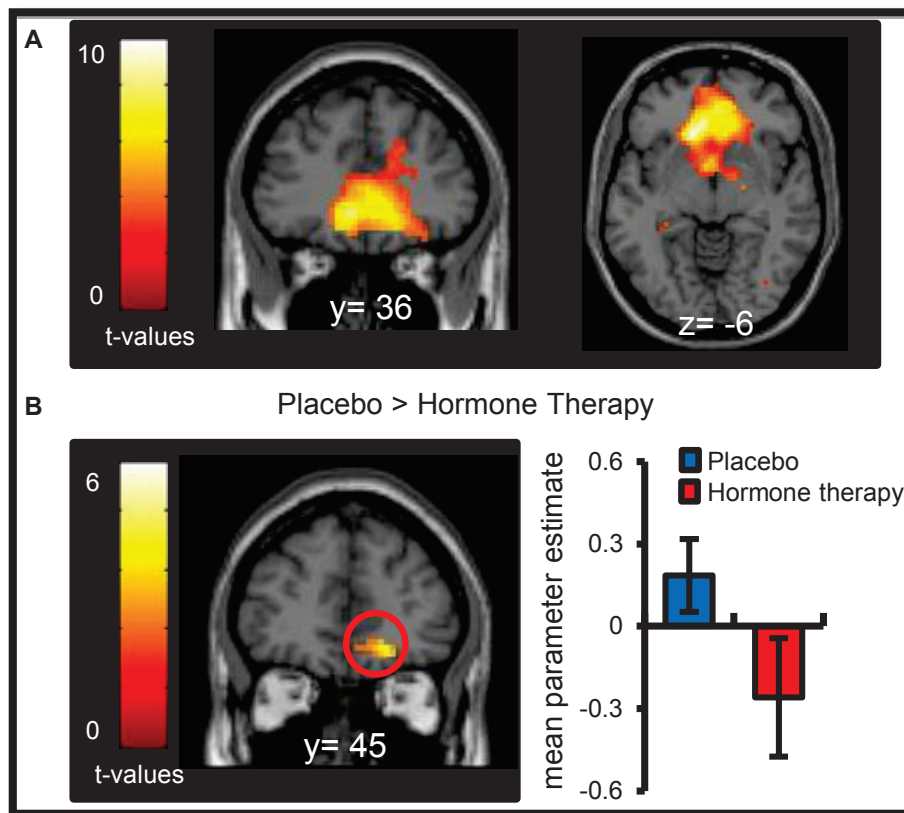


Figure 38 : Anterior medial prefrontal cortex activation, during placebo and HT. (A) In control relative to task switching statistical comparison, a relative deactivation was observed in a large anterior medial frontal cortex region extending to the subgenual cingulate cortex ($p < 0.001$, uncorrected, extend threshold=200). **(B)** Direct statistical comparison, between Placebo and HT in task switching to control relative, showed higher BOLD responses in the right anterior medial prefrontal cortex during task switching relative to control (Display threshold, $p < 0.005$, uncorrected ; extend threshold= 234). The activation maps are overlaid on coronal sections of a structural template MRI. The color bar indicates t values.

Direct comparison between HT and placebo during task switching relative to control

Under HT administration as compared to placebo ($p < 0.001$ uncorrected), task switching relative to control evoked increased BOLD signal in a bilateral frontal network including the right dorsolateral (BA 46) prefrontal cortex and inferior frontal gyrus (BA 48), the anterior cingulate cortex (BA 24) and the inferior frontal junction/anterior insula bilaterally (BA 48) (**Figure 39, Table 3**). Interestingly, none of the parietal regions engaged in the main effect of task reached statistical significance in this direct comparison ($p > 0.05$).

In sharp contrast, direct statistical comparison between treatments types showed that placebo, as compared to HT, elicited higher activity in bilateral superior (BA 8, 10), middle (BA 6, 11), inferior (BA 45) and superior medial (BA 10, 32) frontal gyrus, paracentral lobule (BA 4) bilaterally, right putamen (BA 47) and precentral gyrus (BA 4), left SMA (BA 6). Moreover, the superior parietal lobule (BA 5), the postcentral gyrus (BA 3, 5) bilaterally, the

Chapitre II : Hormones stéroïdiennes et prise de décision

left inferior parietal lobule (BA 2) and Supramarginal gyrus (BA 2), bilateral angular (BA 22, 40) and precuneus were more activated. The right superior temporal cortex (BA 22), bilateral middle (BA 21), right inferior temporal gyrus (BA 37) and fusiform (BA 19) showed also higher activity. At occipital level, bilateral superior (BA 18, 19) and middle (BA 18, 19), right inferior (BA 19) occipital gyrus, right calcarine (BA 18) and lingual (BA 18) gyrus, left Cuneus (BA 19) were more activated. Finally, middle and posterior (BA 23) cingulate gyrus, bilateral hippocampus (BA 35, 37), right thalamus, caudate (BA 25) and insula (BA 47), left pallidum showed enhanced activity (**Figure 38.B, Table 4**).

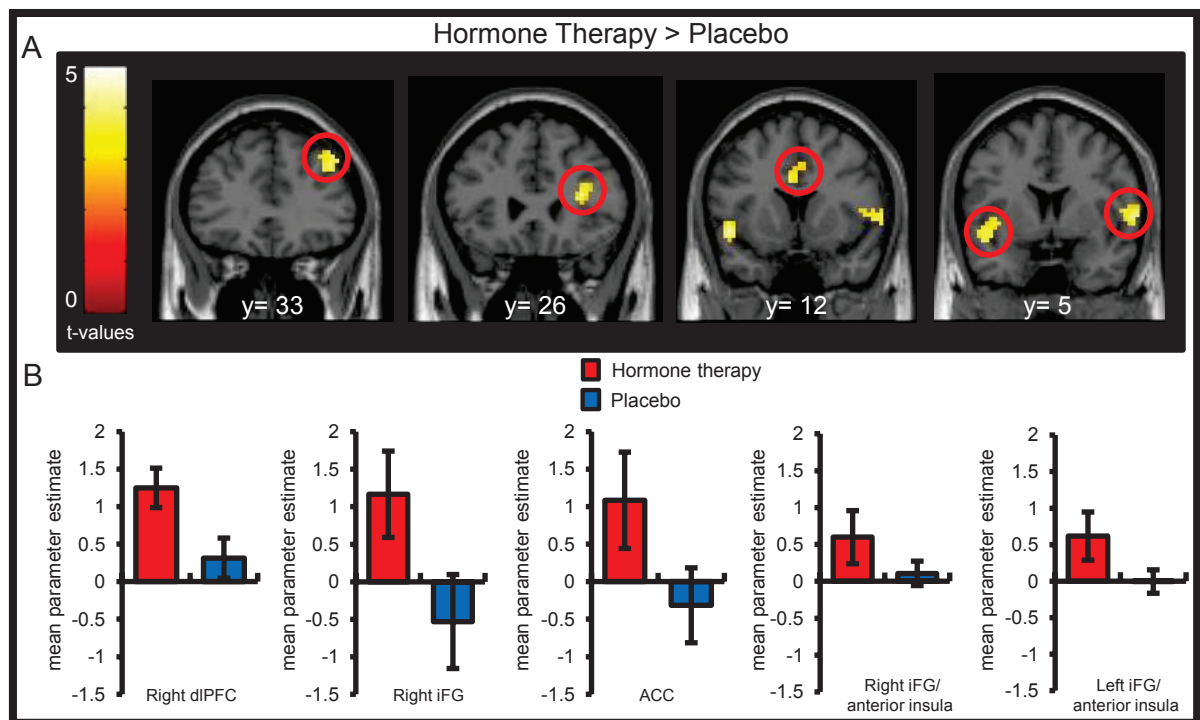


Figure 39 : Direct comparison between HT and placebo during task switching relative to control. (A) Significantly greater activation after HT administration compared with placebo during task switching blocks relative to control (Display threshold, $p < 0.005$, uncorrected; extend threshold = 20). The activation maps are overlaid on coronal sections of a structural template MRI.

The colorbar represents t values. (B) Mean and SEM of the contrast values in functional clusters of interest during task switching condition when compared comparing HT and placebo. From left to right, in the right dorsolateral prefrontal cortex, the inferior Frontal Gyrus / Junction (iFG), the anterior cingulate cortex, in the left and right inferior frontal junction/anterior insula.

Chapitre II : Hormones stéroïdiennes et prise de décision

Discussion

With the increasing lifespan expectancy in modern societies, successful aging has become a challenging socio-economic problem. Aging is accompanied by gonadal steroid function decline, which may, in part, be responsible for age-related cognitive impairment. Indeed, sex steroids influence not only sexual and reproductive behavior, but also shape cognitive functions. Understanding how efficacious preventive pharmacological treatments modulate cognitive control mechanisms is important to improve our health and quality of life at old age.

It has been difficult to distinguish the specific effects of aging and changes in gonadal steroid hormones levels because endocrine and neural senescence overlap in time and are mechanistically intertwined in complex feedback loops. A number of recent clinical and neuroimaging data demonstrate neuroregulatory effects of sex steroid hormones on working memory or verbal episodic memory functions in women. However, these effects have largely been inferred from changes occurring during the normal menstrual cycle, after the administration of ovarian hormones to surgically menopausal women or in pharmacological models of menopause (Baller et al., 2013; Berman et al., 1997; Craig et al., 2008; Grigorova et al., 2006). These effects are, by definition indirect. In contrast, early post-menopause provides a unique model to study how naturally low endogenous baseline estrogen levels influence cognitive control, essential for flexible behavior and seamless transitions between cognitive operations, and how HT may restore these functions.

Our neuroimaging results indicate that HT, as compared to placebo, increases DLPFC, ventrolateral PFC and ACC activity (**Figure 39**). These findings indicate that PFC activity is modulated by HT administration at the beginning of menopause. The original critical time window hypothesis has been difficult to test directly because it would require to perform a randomized trial in early postmenopausal women and to follow them prospectively for a minimum of 15 years, until they reach an age when they become at increased risk for Alzheimer disease. This hypothesis suggests that intervention with HT decades before disease onset prevents declines in executive function and lowers risk of Alzheimer's disease, but that intervening later would have no effect. Our current strategy was to test a restricted version of this critical window hypothesis by investigating the impact of HT on cognitive flexibility in early post-menopausal women, an outcome variable that predicts dementia later in life, and which is also known to decline in healthy aging (Hornberger et al., 2008; Schroeter et al., 2008; Seeley et al., 2006). Thus, our results lend support for a beneficial effects of HT on aging-related cognitive decline if HT starts early around the time of menopause.

Chapitre II : Hormones stéroïdiennes et prise de décision

At the neuroimaging level, there has been a lack of human studies investigating the biological mechanisms underlying the effect of HT on cognitive control in early post-menopausal women. Yet, our findings extend to cognitive control function a number of neuroimaging findings obtained in postmenopausal women investigating working memory functions (Joffe et al., 2006; Shaywitz et al., 1999) and retrieval of words from memory (Maki et al., 2001; Resnick et al., 1998), which indicated that estrogen enhance prefrontal functions. Consistent with this effect, studies combining fMRI and pharmacological manipulation inducing ovarian hormone suppression in healthy young women demonstrated decreased activation in prefrontal cortex, anterior cingulate and medial frontal gyrus during verbal encoding (Craig et al., 2007) and during the Wisconsin Card Sorting test (Berman et al., 1997). These effects were reversed when estradiol levels returned to normal levels (Berman et al., 1997; Craig et al., 2008). Consistent with these neuroimaging studies, preclinical data also attest to a neuroregulatory role of estradiol on the prefrontal cortex. For example, in female monkeys, estrogen increases spine density and plasticity in the PFC (Tang et al., 2004) while ovariectomy decreases spine density in the PFC of female rats (Wallace et al., 2006). The prefrontal cortex is one of the highest estrogen binding sites in the female brain, with estradiol concentrations in the PFC being approximately twice higher compared with the temporal lobe and seven times higher compared with the hippocampus (Bixo et al., 1995). Although the fundamental biological mechanisms by which long-term ovarian hormone deprivation alter the response of the brain to administration of estrogens are still unclear, increasing evidence implicates estrogen receptors, particularly ER α as well as the cholinergic system (Daniel, 2013; Zhang et al., 2011).

Our findings suggest that HT increases lateral PFC activity in early post-menopausal women, and have important clinical implications because executive function decline are central to theories of normal age-related changes in cognition and because decline in cognitive flexibility is a predictor of Alzheimer's disease (Bäckman et al., 2004, 2005; Chen et al., 2001; Tabert et al., 2006). A number of neuroimaging studies investigating task switching and working memory functions in healthy aging subjects have demonstrated reduced or abnormal pattern of prefrontal activity in older subjects (Braver et al., 2009; Dreher et al., 2008b, 2012; Schmitter-Edgecombe and Sanders, 2009; Wasylshyn et al., 2011). Our study demonstrates that when HT starts during a "critical time window" of opportunity, it may attenuate age-related reduced PFC activity during task-switching. Impairments in executive functions are frequent in neurodegenerative disorders such as Alzheimer's disease, frontotemporal lobar degeneration, and its subtype frontotemporal dementia, which is characterized by executive deficits (Neary et al., 1998, 2005; Perry and Hodges, 2000; Schroeter et al., 2007, 2008; Seeley et al., 2006). Alzheimer's disease is also frequently associated with executive deficits (Amieva et al., 2004; Bäckman et al., 2004, 2005; Hodges,

Chapitre II : Hormones stéroïdiennes et prise de décision

2006; Tabert et al., 2006). Executive deficits may also predict conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease (Bäckman et al., 2004, 2005; Chen et al., 2001; Tabert et al., 2006) and the occurrence and progression of FTD (Geschwind et al., 2001; Hornberger et al., 2008). Moreover, recent findings indicate that reduced lateral prefrontal cortex activity during executive functions is observed in early dementia (Schroeter et al., 2012).

Our current results not only have implications to identify some of the neurobiological mechanisms underlying the beneficial influence of early HT on reduced risk for common neurodegenerative diseases for Alzheimer's disease, they also help to understand how HT influence neurological and neuropsychiatric disorders known to engage a deficient cognitive control system, such as Parkinson's disease and drug addiction. More specifically, HT has been reported to play a beneficial effect on the risk of Parkinson's disease in women with natural menopause (Popat et al., 2005), and improve Parkinson's disease symptoms and dyskinesia (Giladi and Honigman, 1995). Postmenopausal women with early Parkinson's disease using HT before initiation of levodopa have lower symptom severity scores (Saunders-Pullman et al., 1999), but HT had no effect at later stages of the disease (Strijks et al., 1999). Moreover, a decreased risk of Parkinson's disease is associated with a longer fertile lifespan in post-menopausal women (Bourque et al., 2011). Together, these studies indicate that exposure to estrogens play beneficial influence on the risk and symptoms of Parkinson's disease and our findings suggest that HT beneficial effects may occur through interactions between estrogens and the prefrontal cortex during cognitive control. Further studies should investigate whether task switching, known to be impaired in Parkinson's disease (Cools et al., 2001) is improved by HT in early post-menopausal patients.

The PFC, which plays a crucial role in cognitive control process, including cognitive flexibility and inhibitory control, is known to largely contribute to the poor control and high compulsivity seen in addiction (Volkow et al., 2013). Our current study helps to characterize the prefrontal regions playing a key role in the interactions between sex steroid hormones and vulnerability to drugs of abuse. Women with obsessive compulsive disorder and women who are cocaine abusers show an exacerbation of compulsive and craving symptoms, respectively, in the premenstrual phase, when estradiol level is high (Evans et al., 2006). Further studies are needed to investigate the lateral PFC response to HT in drug users and to determine whether HT reduces post-menopausal women's subjective responses to addictive drugs.

Our fMRI results also indicate that neuroimaging detect effects of HT that are not yet detected by behavioral measures (Maki and Sundermann, 2009) (Maki and Sundermann, 2009). Indeed, the neurobiological differences we observed between HT and placebo were evident despite a lack of behavioral differences in task switching performance, suggesting that neuroimaging may detect effects of sequential estrogen plus progesterone on prefrontal

Chapitre II : Hormones stéroïdiennes et prise de décision

cortex that are not yet apparent by behavioral measures. This absence of behavioral task switching differences between HT and placebo are consistent with the fact that a beneficial effect of estrogen on cognitive function has been difficult to detect in peri-menopausal and early post-menopausal women (Henderson, 2011; Henderson and Popat, 2011; Maki and Sundermann, 2009).

At the behavioral level, our absence of HT effect on task switch cost is consistent with clinical trial data evaluation on the behavioral effects of HT on executive functions during the natural menopausal transition. Indeed, most clinical trials on menopause demonstrated no substantial effect on executive function or episodic memory at menopause (Henderson, 2011). In fact, for midlife women, clinical trial evidence on cognitive effects of HT is currently unconvincing because of the low number of studies, small number of subjects and short duration. The largest midlife HT randomized trial performed in naturally menopausal women reported no significant differences between treatment groups for tests of episodic memory or for other neuropsychological test outcomes (Maki et al., 2007). In another trial, naturally menopausal women no differences were observed between groups taking oral estradiol, testosterone undecanoate or placebo on tests of episodic memory or other tasks (Kocoska-Maras et al., 2011). These clinical trials in midlife women are consistent with results from larger trials in older women (Henderson and Sherwin, 2007; Maki and Sundermann, 2009; Schmidt et al., 2013).

However, reports from the longitudinal Study of Women's Health Across the Nation suggest that natural menopause has a significant but small effect on some aspects of cognitive function that may be time limited. That is, women who initiated hormones after enrollment but before their final menstrual period and then discontinued the hormones had a beneficial cognitive effect, whereas women who initiated hormones after the final menstrual period had a detrimental effect on cognitive performance (Greendale et al., 2009). Moreover, some small clinical trials support the use of ET for cognitive benefits when initiated immediately after surgical menopause (Phillips and Sherwin, 1992; Sherwin, 1988). Most behavioral studies focusing on HT effects on cognitive functions in early post-menopausal women have investigated episodic memory and consist in observational studies, with a few of them reporting beneficial effects of HT on episodic memory and working memory in young post-menopausal women (Duff and Hampson, 2000; Keenan et al., 2001) and verbal memory (Bayer and Hausmann, 2009; Smith et al., 2011b; Wroolie et al., 2011). Thus, current results do not clearly indicate whether HT used soon after menopause increases or decreases the rate of cognitive decline or later dementia risk. More convincing evidence regarding cognitive effects of exogenous estrogens during midlife awaits completion of two large on-going randomized clinical trials, namely Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE) and Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS).

Chapitre II : Hormones stéroïdiennes et prise de décision

There is little evidence that estrogen enhances cognition at the time of menopause; rather, trials showing positive effect of estrogen mainly reported maintenance of one's level of cognitive function. For example, in both surgical menopause and pharmacological models of menopause, estrogen suppression leads to deficits in verbal memory, and performance returns to baseline levels—not higher—following add-back estrogen (Sherwin, 1988; Sherwin and Tulandi, 1996). The view of estrogen as a memory maintainer or protector rather than as a memory enhancer has important implications because the magnitude of normal, age-related declines in verbal memory in women in their 50s is very minimal (Maki et al., 2009). Thus, the current recommendation is that HT cannot be prescribed at any age for preventing or treating cognitive aging or dementia (Schmidt et al., 2013).

Conclusion

Our findings provide compelling evidence for the neuroprotective effects of HT on brain aging and support the critical window hypothesis because they indicate that early HT initiation improves lateral PFC cognitive control-related activity, an objective neurophysiological measure which may index delay cognitive age-related decline. Our findings, combining endocrinology and functional brain imaging in healthy women, help to disentangle the effect of aging and hormonal changes, often intermingle during the aging process, by revealing how hormonal treatment influence the brain systems involved in decision making in post-menopausal women. Our current results have implications for understanding brain responses benefits of sequential estradiol plus progesterone therapy on cognitive decline, following early menopause. Together, these results provide evidence of a neurofunctional modulation of cognitive control mechanisms by HT in early post-menopausal women and establish a neurobiological foundation for understanding the impact of gonadal steroid hormones on vulnerability to neurological diseases, such as dementia.

Chapitre II : Hormones stéroïdiennes et prise de décision

References

- Amieva, H., Lafont, S., Rouch-Leroyer, I., Rainville, C., Dartigues, J.-F., Orgogozo, J.-M., and Fabrigoule, C. (2004). Evidencing inhibitory deficits in Alzheimer's disease through interference effects and shifting disabilities in the Stroop test. *Arch. Clin. Neuropsychol. Off. J. Natl. Acad. Neuropsychol.* 19, 791–803.
- Anderson, G.L., Limacher, M., Assaf, A.R., Bassford, T., Beresford, S.A.A., Black, H., Bonds, D., Brunner, R., Brzyski, R., Caan, B., et al. (2004). Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 291, 1701–1712.
- Ashburner, J., and Friston, K.J. (1999). Nonlinear spatial normalization using basis functions. *Hum. Brain Mapp.* 7, 254–266.
- Bäckman, L., Jones, S., Berger, A.-K., Laukka, E.J., and Small, B.J. (2004). Multiple cognitive deficits during the transition to Alzheimer's disease. *J. Intern. Med.* 256, 195–204.
- Bäckman, L., Jones, S., Berger, A.-K., Laukka, E.J., and Small, B.J. (2005). Cognitive impairment in preclinical Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neuropsychology* 19, 520–531.
- Badre, D. (2012). Opening the gate to working memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 109, 19878–19879.
- Baller, E.B., Wei, S.-M., Kohn, P.D., Rubinow, D.R., Alarcón, G., Schmidt, P.J., and Berman, K.F. (2013). Abnormalities of dorsolateral prefrontal function in women with premenstrual dysphoric disorder: a multimodal neuroimaging study. *Am. J. Psychiatry* 170, 305–314.
- Barbey, A.K., Koenigs, M., and Grafman, J. (2012). Dorsolateral prefrontal contributions to human working memory. *Cortex J. Devoted Study Nerv. Syst. Behav.*
- Bartholomeusz, C.F., Wesnes, K.A., Kulkarni, J., Vitetta, L., Croft, R.J., and Nathan, P.J. (2008). Estradiol treatment and its interaction with the cholinergic system: effects on cognitive function in healthy young women. *Horm. Behav.* 54, 684–693.
- Bayer, U., and Hausmann, M. (2009). Estrogen therapy affects right hemisphere functioning in postmenopausal women. *Horm. Behav.* 55, 228–234.
- Berman, K.F., Schmidt, P.J., Rubinow, D.R., Danaceau, M.A., Van Horn, J.D., Esposito, G., Ostrem, J.L., and Weinberger, D.R. (1997). Modulation of cognition-specific cortical activity by gonadal steroids: a positron-emission tomography study in women. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 94, 8836–8841.
- Bixo, M., Bäckström, T., Winblad, B., and Andersson, A. (1995). Estradiol and testosterone in specific regions of the human female brain in different endocrine states. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 55, 297–303.
- Blacker, D., Lee, H., Muzikansky, A., Martin, E.C., Tanzi, R., McArdle, J.J., Moss, M., and Albert, M. (2007). Neuropsychological measures in normal individuals that predict subsequent cognitive decline. *Arch. Neurol.* 64, 862–871.
- Bourque, M., Dluzen, D.E., and Di Paolo, T. (2011). Male/Female differences in neuroprotection and neuromodulation of brain dopamine. *Front. Endocrinol.* 2, 35.
- Brass, M., Ruge, H., Meiran, N., Rubin, O., Koch, I., Zysset, S., Prinz, W., and von Cramon, D.Y. (2003). When the same response has different meanings: recoding the response meaning in the lateral prefrontal cortex. *Neuroimage* 20, 1026–1031.
- Braver, T.S., Paxton, J.L., Locke, H.S., and Barch, D.M. (2009). Flexible neural mechanisms of cognitive control within human prefrontal cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 106, 7351–7356.
- Chen, P., Ratcliff, G., Belle, S.H., Cauley, J.A., DeKosky, S.T., and Ganguli, M. (2001). Patterns of cognitive decline in presymptomatic Alzheimer disease: a prospective community study. *Arch. Gen. Psychiatry* 58, 853–858.

Chapitre II : Hormones stéroïdiennes et prise de décision

- Clapp, W.C., Rubens, M.T., Sabharwal, J., and Gazzaley, A. (2011). Deficit in switching between functional brain networks underlies the impact of multitasking on working memory in older adults. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 108, 7212–7217.
- Cools, R., Barker, R.A., Sahakian, B.J., and Robbins, T.W. (2001). Mechanisms of cognitive set flexibility in Parkinson's disease. *Brain J. Neurol.* 124, 2503–2512.
- Craig, M.C., Fletcher, P.C., Daly, E.M., Rymer, J., Cutter, W.J., Brammer, M., Giampietro, V., Wickham, H., Maki, P.M., and Murphy, D.G.M. (2007). Gonadotropin hormone releasing hormone agonists alter prefrontal function during verbal encoding in young women. *Psychoneuroendocrinology* 32, 1116–1127.
- Craig, M.C., Fletcher, P.C., Daly, E.M., Rymer, J., Brammer, M., Giampietro, V., Maki, P.M., and Murphy, D.G.M. (2008). Reversibility of the effects of acute ovarian hormone suppression on verbal memory and prefrontal function in pre-menopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 33, 1426–1431.
- Daniel, J.M. (2013). Estrogens, estrogen receptors, and female cognitive aging: the impact of timing. *Horm. Behav.* 63, 231–237.
- Dreher, J.-C., Koechlin, E., Ali, S.O., and Grafman, J. (2002). The roles of timing and task order during task switching. *Neuroimage* 17, 95–109.
- Dreher, J.-C., Koechlin, E., Tierney, M., and Grafman, J. (2008a). Damage to the fronto-polar cortex is associated with impaired multitasking. *PloS One* 3, e3227.
- Dreher, J.-C., Meyer-Lindenberg, A., Kohn, P., and Berman, K.F. (2008b). Age-related changes in midbrain dopaminergic regulation of the human reward system. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 105, 15106–15111.
- Dreher, J.-C., Koch, P., Kohn, P., Apud, J., Weinberger, D.R., and Berman, K.F. (2012). Common and differential pathophysiological features accompany comparable cognitive impairments in medication-free patients with schizophrenia and in healthy aging subjects. *Biol. Psychiatry* 71, 890–897.
- Duff, S.J., and Hampson, E. (2000). A Beneficial Effect of Estrogen on Working Memory in Postmenopausal Women Taking Hormone Replacement Therapy. *Horm. Behav.* 38, 262–276.
- Evans, A.H., Pavese, N., Lawrence, A.D., Tai, Y.F., Appel, S., Doder, M., Brooks, D.J., Lees, A.J., and Piccini, P. (2006). Compulsive drug use linked to sensitized ventral striatal dopamine transmission. *Ann. Neurol.* 59, 852–858.
- Geschwind, D.H., Robidoux, J., Alarcón, M., Miller, B.L., Wilhelmsen, K.C., Cummings, J.L., and Nasreddine, Z.S. (2001). Dementia and neurodevelopmental predisposition: cognitive dysfunction in presymptomatic subjects precedes dementia by decades in frontotemporal dementia. *Ann. Neurol.* 50, 741–746.
- Giladi, N., and Honigman, S. (1995). Hormones and Parkinson's disease. *Neurology* 45, 1028–1029.
- Greendale, G.A., Huang, M.-H., Wight, R.G., Seeman, T., Luetters, C., Avis, N.E., Johnston, J., and Karlamangla, A.S. (2009). Effects of the menopause transition and hormone use on cognitive performance in midlife women. *Neurology* 72, 1850–1857.
- Grigорова, M., Sherwin, B.B., and Tulandi, T. (2006). Effects of treatment with leuprolide acetate depot on working memory and executive functions in young premenopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 31, 935–947.
- Hedden, T., and Gabrieli, J.D.E. (2005). Healthy and pathological processes in adult development: new evidence from neuroimaging of the aging brain. *Curr. Opin. Neurol.* 18, 740–747.
- Henderson, V.W. (2011). Gonadal hormones and cognitive aging: a midlife perspective. *Womens Heal. Lond. Engl.* 7, 81–93.
- Henderson, V.W., and Brinton, R.D. (2010). Menopause and mitochondria: windows into estrogen effects on Alzheimer's disease risk and therapy. *Prog. Brain Res.* 182, 77–96.

Chapitre II : Hormones stéroïdiennes et prise de décision

Henderson, V.W., and Popat, R.A. (2011). Effects of endogenous and exogenous estrogen exposures in midlife and late-life women on episodic memory and executive functions. *Neuroscience* 191, 129–138.

Henderson, V.W., and Sherwin, B.B. (2007). Surgical versus natural menopause: cognitive issues. *Menopause New York N* 14, 572–579.

Hodges, J.R. (2006). Alzheimer's centennial legacy: origins, landmarks and the current status of knowledge concerning cognitive aspects. *Brain J. Neurol.* 129, 2811–2822.

Hornberger, M., Piguet, O., Kipps, C., and Hodges, J.R. (2008). Executive function in progressive and nonprogressive behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurology* 71, 1481–1488.

Joffe, H., Hall, J.E., Gruber, S., Sarmiento, I.A., Cohen, L.S., Yurgelun-Todd, D., and Martin, K.A. (2006). Estrogen therapy selectively enhances prefrontal cognitive processes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with functional magnetic resonance imaging in perimenopausal and recently postmenopausal women. *Menopause New York N* 13, 411–422.

Joseph, J.E., Swearingen, J.E., Corbly, C.R., Curry, T.E., and Kelly, T.H. (2012). Influence of estradiol on functional brain organization for working memory. *NeuroImage* 59, 2923–2931.

Keenan, P.A., Ezzat, W.H., Ginsburg, K., and Moore, G.J. (2001). Prefrontal cortex as the site of estrogen's effect on cognition. *Psychoneuroendocrinology* 26, 577–590.

Kocoska-Maras, L., Zethraeus, N., Rådestad, A.F., Ellingsen, T., von Schoultz, B., Johannesson, M., and Hirschberg, A.L. (2011). A randomized trial of the effect of testosterone and estrogen on verbal fluency, verbal memory, and spatial ability in healthy postmenopausal women. *Fertil. Steril.* 95, 152–157.

Maki, P.M., and Sundermann, E. (2009). Hormone therapy and cognitive function. *Hum. Reprod. Update* 15, 667–681.

Maki, P.M., Zonderman, A.B., and Resnick, S.M. (2001). Enhanced verbal memory in nondemented elderly women receiving hormone-replacement therapy. *Am. J. Psychiatry* 158, 227–233.

Maki, P.M., Gast, M.J., Vieweg, A.J., Burriss, S.W., and Yaffe, K. (2007). Hormone therapy in menopausal women with cognitive complaints: a randomized, double-blind trial. *Neurology* 69, 1322–1330.

Maki, P.M., Rubin, L.H., Fornelli, D., Drogos, L., Banuvar, S., Shulman, L.P., and Geller, S.E. (2009). Effects of botanicals and combined hormone therapy on cognition in postmenopausal women. *Menopause New York N* 16, 1167–1177.

Mars, R.B., and Grol, M.J. (2007). Dorsolateral Prefrontal Cortex, Working Memory, and Prospective Coding for Action. *J. Neurosci.* 27, 1801–1802.

Mazaika, P.K., Hoeft, F., Glover, G., and Reiss, A.L. (2009). Methods and Software for fMRI Analysis of Clinical Subjects. *NeuroImage* 47, S58.

Neary, D., Snowden, J.S., Gustafson, L., Passant, U., Stuss, D., Black, S., Freedman, M., Kertesz, A., Robert, P.H., Albert, M., et al. (1998). Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 51, 1546–1554.

Neary, D., Snowden, J., and Mann, D. (2005). Frontotemporal dementia. *Lancet Neurol.* 4, 771–780.

Perry, R.J., and Hodges, J.R. (2000). Differentiating frontal and temporal variant frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *Neurology* 54, 2277–2284.

Phillips, S.M., and Sherwin, B.B. (1992). Effects of estrogen on memory function in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 17, 485–495.

Popat, R.A., Van Den Eeden, S.K., Tanner, C.M., McGuire, V., Bernstein, A.L., Bloch, D.A., Leimpeter, A., and Nelson, L.M. (2005). Effect of reproductive factors and postmenopausal hormone use on the risk of Parkinson disease. *Neurology* 65, 383–390.

Chapitre II : Hormones stéroïdiennes et prise de décision

Resnick, S.M., Maki, P.M., Golski, S., Kraut, M.A., and Zonderman, A.B. (1998). Effects of estrogen replacement therapy on PET cerebral blood flow and neuropsychological performance. *Horm. Behav.* 34, 171–182.

Resnick, S.M., Espeland, M.A., An, Y., Maki, P.M., Coker, L.H., Jackson, R., Stefanick, M.L., Wallace, R., and Rapp, S.R. (2009). Effects of conjugated equine estrogens on cognition and affect in postmenopausal women with prior hysterectomy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 94, 4152–4161.

Rocca, W.A., Grossardt, B.R., and Shuster, L.T. (2010). Oophorectomy, menopause, estrogen, and cognitive aging: the timing hypothesis. *Neurodegener. Dis.* 7, 163–166.

Rocca, W.A., Grossardt, B.R., and Shuster, L.T. (2011). Oophorectomy, menopause, estrogen treatment, and cognitive aging: clinical evidence for a window of opportunity. *Brain Res.* 1379, 188–198.

Rossouw, J.E., Anderson, G.L., Prentice, R.L., LaCroix, A.Z., Kooperberg, C., Stefanick, M.L., Jackson, R.D., Beresford, S.A.A., Howard, B.V., Johnson, K.C., et al. (2002). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 288, 321–333.

Ryan, J., Stanczyk, F.Z., Dennerstein, L., Mack, W.J., Clark, M.S., Szoek, C., Kildea, D., and Henderson, V.W. (2010). Hormone levels and cognitive function in postmenopausal midlife women. *Neurobiol. Aging.*

Saunders-Pullman, R., Gordon-Elliott, J., Parides, M., Fahn, S., Saunders, H.R., and Bressman, S. (1999). The effect of estrogen replacement on early Parkinson's disease. *Neurology* 52, 1417–1421.

Schmidt, P.J., Keenan, P.A., Schenkel, L.A., Berlin, K., Gibson, C., and Rubinow, D.R. (2013). Cognitive performance in healthy women during induced hypogonadism and ovarian steroid addback. *Arch. Womens Ment. Health* 16, 47–58.

Schmitter-Edgecombe, M., and Sanders, C. (2009). Task switching in mild cognitive impairment: switch and nonswitch costs. *J. Int. Neuropsychol. Soc. JINS* 15, 103–111.

Schroeter, M.L., Raczka, K., Neumann, J., and Yves von Cramon, D. (2007). Towards a nosology for frontotemporal lobar degenerations—a meta-analysis involving 267 subjects. *Neuroimage* 36, 497–510.

Schroeter, M.L., Raczka, K., Neumann, J., and von Cramon, D.Y. (2008). Neural networks in frontotemporal dementia—a meta-analysis. *Neurobiol. Aging* 29, 418–426.

Schroeter, M.L., Vogt, B., Frisch, S., Becker, G., Barthel, H., Mueller, K., Villringer, A., and Sabri, O. (2012). Executive deficits are related to the inferior frontal junction in early dementia. *Brain* 135, 201–215.

Seeley, W.W., Carlin, D.A., Allman, J.M., Macedo, M.N., Bush, C., Miller, B.L., and Dearmond, S.J. (2006). Early frontotemporal dementia targets neurons unique to apes and humans. *Ann. Neurol.* 60, 660–667.

Shafir, T., Love, T., Berent-Spillon, A., Persad, C.C., Wang, H., Reame, N.K., Frey, K.A., Zubieta, J.-K., and Smith, Y.R. (2012). Postmenopausal hormone use impact on emotion processing circuitry. *Behav. Brain Res.* 226, 147–153.

Shaywitz, S.E., Shaywitz, B.A., Pugh, K.R., Fulbright, R.K., Skudlarski, P., Mencl, W.E., Constable, R.T., Naftolin, F., Palter, S.F., Marchione, K.E., et al. (1999). Effect of estrogen on brain activation patterns in postmenopausal women during working memory tasks. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 281, 1197–1202.

Sherwin, B.B. (1988). Estrogen and/or androgen replacement therapy and cognitive functioning in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 13, 345–357.

Sherwin, B.B., and Tulandi, T. (1996). “Add-back” estrogen reverses cognitive deficits induced by a gonadotropin-releasing hormone agonist in women with leiomyomata uteri. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 81, 2545–2549.

Smith, Y.R., Bowen, L., Love, T.M., Berent-Spillon, A., Frey, K.A., Persad, C.C., Reame, N.K., Koeppe, R.A., and Zubieta, J.-K. (2011). Early Initiation of Hormone Therapy in Menopausal Women Is Associated with Increased Hippocampal and Posterior Cingulate Cholinergic Activity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*

Chapitre II : Hormones stéroïdiennes et prise de décision

Strijks, E., Kremer, J.A., and Horstink, M.W. (1999). Effects of female sex steroids on Parkinson's disease in postmenopausal women. *Clin. Neuropharmacol.* 22, 93–97.

Tabert, M.H., Manly, J.J., Liu, X., Pelton, G.H., Rosenblum, S., Jacobs, M., Zamora, D., Goodkind, M., Bell, K., Stern, Y., et al. (2006). Neuropsychological prediction of conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *Arch. Gen. Psychiatry* 63, 916–924.

Talairach, J., and Tournoux, P. (1988). *Co-planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: 3-dimensional Proportional System* (Thieme Medical Pub).

Tang, Y., Janssen, W.G.M., Hao, J., Roberts, J.A., McKay, H., Lasley, B., Allen, P.B., Greengard, P., Rapp, P.R., Kordower, J.H., et al. (2004). Estrogen Replacement Increases Spinophilin-immunoreactive Spine Number in the Prefrontal Cortex of Female Rhesus Monkeys. *Cereb. Cortex* 14, 215–223.

Volkow, N.D., Wang, G.-J., Tomasi, D., and Baler, R.D. (2013). Unbalanced neuronal circuits in addiction. *Curr. Opin. Neurobiol.*

Wallace, M., Luine, V., Arellanos, A., and Frankfurt, M. (2006). Ovariectomized rats show decreased recognition memory and spine density in the hippocampus and prefrontal cortex. *Brain Res.* 1126, 176–182.

Wasylyshyn, C., Verhaeghen, P., and Sliwinski, M.J. (2011). Aging and task switching: a meta-analysis. *Psychol. Aging* 26, 15–20.

Woolie, T.E., Kenna, H.A., Williams, K.E., Powers, B.N., Holcomb, M., Khaylis, A., and Rasgon, N.L. (2011). Differences in verbal memory performance in postmenopausal women receiving hormone therapy: 17 β -estradiol versus conjugated equine estrogens. *Am. J. Geriatr. Psychiatry Off. J. Am. Assoc. Geriatr. Psychiatry* 19, 792–802.

Zhang, Q., Han, D., Wang, R., Dong, Y., Yang, F., Vadlamudi, R.K., and Brann, D.W. (2011). C terminus of Hsc70-interacting protein (CHIP)-mediated degradation of hippocampal estrogen receptor- α and the critical period hypothesis of estrogen neuroprotection. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 108, E617–E624.

Chapitre II : Hormones stéroïdiennes et prise de décision

Supplemental Data

Table 2 : Brains regions showing increased activity during task switching compared to control condition. The coordinates are given within the framework standardized stereotaxic brain area atlas of Talairach and Tournoux (Talairach and Tournoux, 1988). All areas were significant at $p < 0.001$ uncorrected, with an extend threshold=20.

Main effect of the task switching > control condition

Anatomical Structure (Brodmann's area)	x	y	z	T value
Frontal				
Left Superior frontal gyrus (BA 6)	-21	-7	61	3.78
Right Superior frontal gyrus (BA 9) *	18	47	40	5.75
Left Middle frontal gyrus (BA 44) *	-45	20	37	11.66
Right Middle frontal gyrus (BA 45) *	51	29	34	7.43
Left Inferior frontal gyrus (BA 45) *	-45	35	4	11.66
Right Inferior frontal gyrus(BA 47) *	45	38	-8	7.60
Left Precentral gyrus (BA 6)	-27	-10	58	3.90
Left Putamen *	-27	-1	7	7.45
Left SMA (BA 6)	-3	-1	61	6.99
Parietal				
Left Superior parietal lobule (BA 7) *	-21	-64	58	6.16
Right Superior parietal lobule (BA 40) *	42	-55	55	7.09
Left Inferior parietal lobule (BA 7) *	-33	-55	49	9.65
Left Precuneus (BA 7) *	-12	-70	46	6.63
Right Angular gyrus (BA 7) *	36	-58	46	5.89
Temporal				
Left Middle temporal gyrus (BA 20)	-45	-22	-17	6.16
Right Inferior temporal gyrus (BA 37) *	60	-61	-8	5.04
Right Temporal pole (BA 38) *	54	11	-5	3.97
Right Fusiform gyrus (BA 20)	39	-22	-20	6.64
Occipital				
Left Superior occipital gyrus (BA 19) *	-18	-73	40	7.11
Left Middle occipital gyrus (BA 18)	-36	-91	-8	4.05
Left Inferior occipital gyrus (BA 19) *	-42	-79	-11	7.33
Right Inferior occipital gyrus (BA 19)	39	-88	-5	4.58
Left Calcarine gyrus (BA 19) *	-21	-73	7	5.70
Right Calcarine gyrus (BA 17)	21	-61	10	6.10
Cerebellum				
Left Anterior lobe (BA 37) *	-24	-43	-29	7.56
Right Anterior lobe (BA 37) *	18	-58	-26	8.43
Left Posterior lobe (BA 19) *	-30	-67	-23	6.17
Left Vermis *	-3	-46	7	6.93
Right Vermis *	0	-55	-8	6.14
Cingulate cortex				
Right Middle cingulate cortex (BA 23)	9	-31	34	5.27
Insula				
Right Insula (BA 47) *	42	23	-2	6.47

* $p < 0.05$ FWE cluster-wise corrected

Chapitre II : Hormones stéroïdiennes et prise de décision

Table 3 : Brains regions showing increased activity after hormone therapy administration compared with placebo during task switching blocks relative to control. The coordinates are given within the framework standardized stereotaxic brain area atlas of Talairach and Tournoux (Talairach and Tournoux, 1988). All areas were significant at $p < 0.001$ uncorrected.

Hormone therapy > Placebo

Anatomical Structure (Brodmann's area)	x	y	z	T-value
Frontal				
Right Middle frontal gyrus (BA 46)	42	35	40	4.13
Left Inferior frontal gyrus (BA 48)	-36	23	10	4.19
Right Inferior frontal gyrus (BA 48)	33	26	16	4.51
Left Paracentral lobule (BA 4)	-15	-28	67	3.49
Right Rolandic Operculum (BA 48) *	63	-4	10	4.52
Cingulate				
Left Anterior cingulate cortex (BA 24)	0	14	28	3.70
Right Middle Cingulate gyrus (BA 24)	3	8	37	3.63
Hippocampus				
Left Hippocampus	-18	-25	-8	3.57
Thalamus				
Left Thalamus	-15	-16	10	4.31
Temporal				
Right Superior temporal gyrus (BA 48)	63	2	4	4.38
Right Middle temporal gyrus (BA 20)	63	-40	-11	3.50
Right Inferior temporal gyrus (BA 20)	57	-28	-20	4.18
Left Temporal Pole (BA 48)	-48	8	-8	4.81
Right Temporal Pole (BA 20)	39	11	-29	3.83
Right Heschls gyrus (BA 48) *	60	-7	7	4.48
Midbrain				
Right Vermis (BA 30)	6	-40	-17	3.57
Insula				
Left Insula (BA 48)	-39	5	-2	3.55

* $p < 0.05$ FWE cluster-wise corrected

Chapitre II : Hormones stéroïdiennes et prise de décision

Table 4 : Brains regions showing increased activity after placebo compared to hormone therapy administration during task switching blocks relative to control. The coordinates are given within the framework standardized stereotaxic brain area atlas of Talairach and Tournoux (Talairach and Tournoux, 1988). All areas were significant at $p < 0.001$ uncorrected.

Placebo > Hormone therapy				
Anatomical Structure (Brodmann's area)	x	y	z	T value
Frontal				
Left Superior frontal gyrus (BA 8)	-18	20	46	4.85
Right Superior frontal gyrus (BA 10)	18	56	22	4.84
Left Middle frontal gyrus (BA 6)	-27	8	49	3.64
Right Middle frontal gyrus (BA 11)	21	44	-11	4.83
Left Inferior frontal gyrus (BA 45)	-42	44	4	4.85
Right Inferior frontal gyrus (BA 45)	54	26	25	4.36
Left Superior Medial frontal gyrus (BA 32)	-12	35	37	4.53
Right Superior Medial frontal gyrus (BA 10)	9	62	19	3.39
Left Paracentral lobule	-9	-34	55	3.4
Right Paracentral lobule (BA 4) *	12	-31	64	4.25
Right Precentral gyrus (BA 4)	36	-19	49	3.87
Right Putamen (BA 47) *	24	23	-5	4.8
Left SMA (BA 6)	-12	2	64	3.5
Parietal				
Left Superior parietal lobule (BA 5) *	-18	-55	61	6.02
Right Superior parietal lobule (BA 5) *	21	-52	58	5
Left Inferior parietal lobule (BA 2)	-54	-31	37	3.86
Left Postcentral gyrus (BA 5) *	-15	-46	70	5.16
Right Postcentral gyrus (BA 3)	48	-22	40	3.99
Left Supramarginal gyrus (BA 2)	-60	-28	37	3.81
Precuneus *	-6	-64	28	4.67
Left Angular (BA 22) *	-57	-58	25	4.26
Right Angular (BA 40)	54	-49	28	3.41
Occipital				
Left Superior occipital gyrus (BA 19)	-18	-82	22	3.68
Right Superior occipital gyrus (BA 18) *	24	-88	16	5.65
Left Middle occipital gyrus (BA 18)	-21	-97	-2	4.11
Right Middle occipital gyrus (BA 19) *	30	-67	4	6.51
Right Inferior occipital gyrus (BA 19) *	51	-76	-2	4.93
Right Calcarine gyrus (BA 18) *	24	-97	1	4.84
Left Cuneus (BA 19)	-12	-82	31	3.94
Right Lingual gyrus (BA 18)	6	-64	4	3.56
Temporal				
Right Superior Temporal Gyrus (BA 22)	57	-16	-5	3.79
Left Middle temporal gyrus (BA 21) *	-45	-52	16	5.34
Right Middle temporal gyrus (BA 21) *	60	2	-20	6.21
Right Inferior temporal gyrus (BA 37) *	51	-55	-14	5.04
Right Fusiform (BA 19) *	36	-70	-20	5.72
Cerebellum				
Right Anterior lobe (BA 30) *	18	-37	-23	4.89
Left Posterior lobe (BA 19) *	-6	-76	-32	5.42
Right Posterior lobe *	21	-76	-32	5.25
Right Vermis *	6	-49	1	4.46
Cingulate cortex				
Left Posterior cingulate (BA 23) *	-6	-49	22	7.02
Left Middle cingulate cortex	-12	-40	52	3.74
Hippocampus				
Left Hippocampus (BA 35)	-18	-13	-14	3.54
Right Hippocampus (BA 37) *	24	-40	4	4.78
Thalamus				
Right Thalamus *	9	-19	19	5.85
Insula				
Right Insula (BA 47) *	33	20	-14	3.7
Pallidum				
Left Pallidum	-12	5	-2	4.58
Caudate				
Right Caudate nucleus (BA 25)	9	8	-8	3.63

* $p < 0.05$ FWE cluster-wise corrected

Chapitre III : Maladie de Parkinson et prise de décision

I. Pathogénèse et imagerie clinique de la maladie de Parkinson.....	146
I.1. Pathogénèse de la maladie de Parkinson.....	147
I.2. Imagerie clinique de la maladie de Parkinson.....	149
II. Les symptômes non-moteurs de la maladie de Parkinson.....	151
II.1. Troubles du contrôle des impulsions et maladie de Parkinson.....	151
II.2. Apports de l'imagerie cérébrale pour la compréhension des bases neurales des TCI dans la maladie de Parkinson	153
III. Etude par IRMf des troubles du contrôle des impulsions et du traitement dopaminergique dans la maladie de Parkinson	155
III.1. Problématique et objectifs	155
III.2. Matériel et Méthodes	157
III.3. Résultats Préliminaires.....	165
III.4. Discussion et conclusion	173

Chapitre III : Maladie de Parkinson et prise de décision

La sénescence est un état normal, non pathologique et inévitable. Durant ce processus naturel, les personnes doivent s'adapter à de nouvelles contraintes : une fatigue plus présente et incapacitante, une baisse de leurs opportunités d'engagement, et plus important encore, une santé défaillante associée à des limitations fonctionnelles croissantes (Darcourt, 2000; Dreuil and Boury, 2010). En effet, le vieillissement est souvent associé à de nombreuses pathologies aussi bien physiques, que psychologiques ou cognitives.

Les maladies neurodégénératives sont un ensemble hétérogène d'affections ayant en commun une perte de fonction progressive du système nerveux (Zouaoui and Galanaud, 2005). Après la maladie d'Alzheimer, celle de Parkinson représente l'atteinte neurodégénérative la plus fréquente dont l'expression clinique peut être très variable aux différents stades de la pathologie (Bourdain et al., 2012; Carrière et al., 2012; Defebvre, 2007; Viallet et al., 2010; Worth, 2013). Ces dernières années, la recherche a pris un essor considérable permettant non seulement une meilleure compréhension de la pathogénie, de la physiopathologie et de l'étiopathogénie de cette affection mais aussi une meilleure prise en charge thérapeutique. Cette section détaillera quelques données sélectionnées afin de présenter la maladie de Parkinson et les troubles cognitifs qui lui sont associés.

I. Pathogénèse et imagerie clinique de la maladie de Parkinson

Initialement décrite par Sir James Parkinson sous le nom de « paralysie trépidante », la maladie de Parkinson idiopathique a vu, par la suite, préciser sa symptomatologie par le neurologue français Jean-Martin Charcot (Parkinson, 1817).

Le syndrome parkinsonien se définit initialement par une triade motrice caractéristique plus ou moins complète, associant une akinésie, un tremblement de repos et une hypertonie rigide¹³ (Defebvre, 2007; Thobois, 2010; Thobois et al., 2012; Viallet et al., 2010). Plus précisément, l'akinésie correspond à un retard dans l'amorce du mouvement s'accompagnant d'une diminution de la vitesse (i.e., bradykinésie) et de l'amplitude (i.e., hypokinésie). De nombreux mouvements moteurs volontaires ou automatiques peuvent être concernés : marche, parole, gestualité... L'hypertonie rigide (i.e., ou plastique), quant à elle, se caractérise par une résistance à la mobilisation passive qui peut disparaître et réapparaître par à-coups successifs au cours du mouvement, réalisant ainsi le « *phénomène de la roue dentée* ». De plus, cette rigidité tend à fixer les membres dans la position imposée. Enfin, le tremblement parkinsonien se définit comme de faible amplitude, lent (i.e., 5 Hz), présent au repos et s'atténuant ou disparaissant lors de l'exécution de mouvements

¹³ Les instabilités posturales ainsi que les déformations structurales font partie des signes cardinaux de la maladie mais ne surviennent que plus tard dans l'évolution de la maladie et restent peu spécifiques.

Chapitre III : Maladie de Parkinson et prise de décision

volontaires. Il touche le plus souvent les extrémités distales des membres supérieurs, plus rarement les pieds (Bourdain et al., 2012; Defebvre, 2007; Viallet et al., 2010).

De nombreuses hypothèses étiologiques ont été avancées pour expliquer le syndrome parkinsonien. Parmi celles-ci, il semblerait que l'interaction des agents avec leur environnement, ainsi qu'une prédisposition génétique soient des facteurs primordiaux, contribuant dans des proportions variables, selon les individus, à la prévalence de cette pathologie (Chinta et al., 2013; Viallet et al., 2010).

En outre, des indices de stress oxydatif ont été relevés dans la substance noire, lors de l'autopsie de patients atteints par la maladie de Parkinson. En effet, certains travaux ont proposé qu'un dysfonctionnement mitochondrial, dans les neurones dopaminergiques, puisse induire une augmentation des espèces réactives oxygénées (i.e., radicaux libres). Ces dernières endommageraient les macromolécules intracellulaires conduisant à la mort cellulaire (Federico et al., 2012; Hauser and Hastings, 2013; Janda et al., 2012).

Enfin, une dernière hypothèse suggère que le vieillissement normal du système dopaminergique serait aussi un facteur non négligeable dans l'apparition de la maladie de Parkinson (Chinta et al., 2013; Federico et al., 2012; Hagemeyer et al., 2012; Hauser and Hastings, 2013; Janda et al., 2012; Thobois, 2010; Viallet et al., 2010).

La cause de la maladie de Parkinson reste, tout de même, largement inconnue. C'est pourquoi, de la même manière que de nombreuses maladies chroniques dont la prévalence augmente avec l'âge, cette pathologie neurodégénérative pourrait avoir une étiologie multifactorielle (Defebvre, 2007; Viallet et al., 2010).

I.1. Pathogénèse de la maladie de Parkinson

Les troubles moteurs ont pour origine la dégénérescence ou l'atteinte fonctionnelle des cellules dopaminergiques (**Figure 40**), particulièrement ceux de la substance noire (i.e. *locus niger*) pars compacta, dans le mésencéphale (Defebvre, 2007; Dickson, 2012; Jellinger, 2012). Les neurones de cette région produisent des catécholamines, essentiellement la dopamine, et leur disparition entraîne une baisse progressive de la concentration dopaminergique dans le striatum (Defebvre, 2007; Dickson, 2012; Jellinger, 2012; Viallet et al., 2010).

Macroscopiquement, cette pathologie neurodégénérative se distingue par une dépigmentation progressive liée à la diminution de la population neuronale dopaminergique, principalement dans la *substantia nigra*, mais également dans d'autres régions (i.e., *locus coeruleus* et du noyau dorsal du vague par exemple) (Dickson, 2012; Jellinger, 2012; Viallet

Chapitre III : Maladie de Parkinson et prise de décision

et al., 2010). En effet, les neurones dopaminergiques contiennent de la neuromélanine (i.e., pigment dérivé de l'auto-oxydation de la dopamine) qui leurs confèrent une coloration sombre.

Par ailleurs, à la mort cellulaire, des agrégats de ce pigment sont relâchés dans le milieu extracellulaire puis phagocytés par la microglie (i.e., neuronophagie). C'est pourquoi dans les formes les plus évoluées de la maladie suite à la migration des macrophages résidents, de la neuromélanine peut se retrouver dans la circulation sanguine (Dickson, 2012).

De plus, les neurones restant sont atrophiques et contiennent des inclusions intracellulaires circulaires définies sous le terme de corps de Lewy (Dickson, 2012; Jellinger, 2012; Viallet et al., 2010). Ces derniers résultent en grande partie de l'agrégation intracellulaire de différentes protéines : l' α -synucléine (i.e., présente sous forme insoluble et dans une conformation anormale) mais également de parkine, d'ubiquitine et de neurofilaments (Dickson, 2012; Jellinger, 2012; Kalia et al., 2013; Viallet et al., 2010). Ces inclusions intracellulaires éosinophiles et sphériques se distinguent grâce à un centre dense entouré d'un fin halo plus pâle. Les corps de Lewy vont s'accumuler progressivement dans les neurones restants, ce qui pourrait, à long terme, aboutir à la dégénérescence de ces derniers. Néanmoins, le mécanisme par lequel ces inclusions intracellulaires interviendraient dans la mort neuronale reste peu clair (Levy et al., 2009; Schapira and Jenner, 2011; Schulz-Schaeffer, 2012).

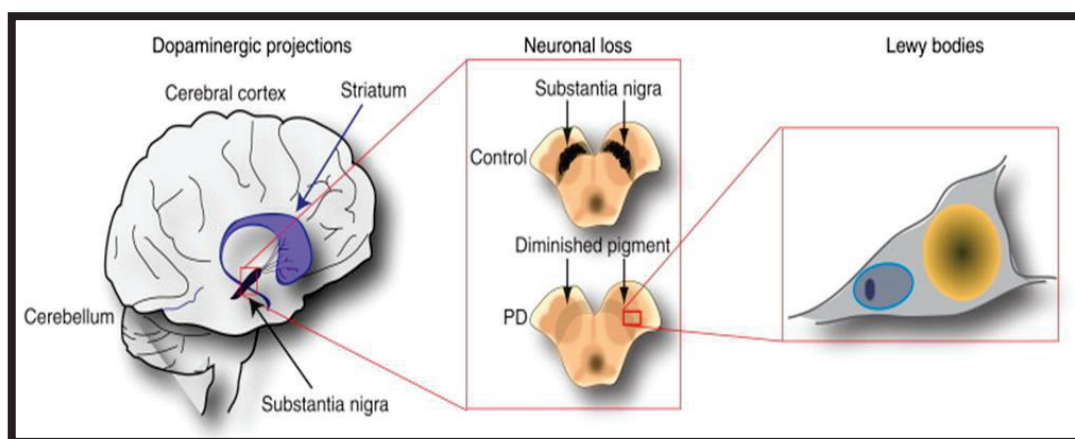


Figure 40 : Illustration simplifiée de la maladie de Parkinson. A gauche, l'atteinte des cellules dopaminergiques de la substance noire (i.e., *substantia nigra*, en noir sur le schéma) diminue la concentration de dopamine dans le striatum (i.e., en violet sur le schéma). Au centre, la *substantia nigra* des patients atteints de la maladie de Parkinson est décolorée par rapport à celle des sujets « sains ». Cette dépigmentation est liée à la diminution de la population neuronale contenant de la neuromélanine. A droite, dans les stades plus avancés, les corps de Lewis s'accumulent progressivement dans les cellules restantes, d'après Cookson (2012).

En outre, d'autres systèmes biochimiques sont également atteints dans la maladie de Parkinson, de façon moins constante et moins marquée, et peuvent être le siège d'une perte

Chapitre III : Maladie de Parkinson et prise de décision

neuronale avec formation de corps de Lewy (e.g., les voies noradrénergiques, sérotoninergiques, cholinergiques sous-corticales, adrénergiques ou encore, GABAergiques). Ces atteintes pourraient expliquer en partie l'association à d'autres symptômes non moteurs tels que les troubles psychiques (Cookson, 2012; Defebvre, 2007; Dickson, 2012; Ferrer et al., 2012; Jellinger, 2009, 2012; Pagonabarraga and Kulisevsky, 2012; Thobois et al., 2012; Viallet et al., 2010).

I.2. Imagerie clinique de la maladie de Parkinson

L'IRM (i.e., imagerie par résonance nucléaire) clinique ne révèle pas d'indice précoce de la maladie de Parkinson, cet examen radiologique permettant avant tout d'écarter un diagnostic différentiel (Cantin et al., 2008, 2010). En effet, les séquences conventionnelles décèlent difficilement des anomalies morphologiques ou des modifications évidentes de signal de la substance noire (**Figure 41**) lors de l'évolution de cette pathologie neurodégénérative (Cantin et al., 2008, 2010; Lehericy et al., 2012). Néanmoins, des acquisitions optimisées mettraient en évidence, et ce même dans les cas précoces, des modifications morphologiques de cette région clé dans la pathogénèse du syndrome parkinsonien. Ainsi, l'imagerie haute résolution pondérée en T2 permettrait, tout de même, de distinguer les deux territoires de la substance noire (**Figure 41.B**). En effet, la *substantia nigra pars compacta* possède des propriétés paramagnétiques (i.e., liées à la surcharge ferrique) qui déphasent les spins ce qui se traduit par un hyposignal (i.e., par rapport à la *substantia nigra pars reticulata*) à l'intérieur de cette structure cérébrale (Cantin et al., 2008; Kosta et al., 2006; Lehericy et al., 2012; Lotfipour et al., 2012; Massey and Yousry, 2010, 2010). Néanmoins, la zone hypodense ne délimiterait pas exactement les deux régions, et s'étendrait aux structures voisines (Lehericy et al., 2012). Récemment, une technique de post-traitement plus complexe, très sensible aux anomalies intracellulaires a été mise au point. Cette dernière, basée sur le calcul d'une image composite segmentée établie à partir de deux séquences en inversion-récupération (i.e., la première supprimant le signal de la matière blanche et la seconde celui de la matière grise) augmenterait le contraste en pondération T1 et permettrait donc de mieux discerner les deux territoires anatomiques de la substance noire (Hutchinson et al., 2003; Menke et al., 2009; Minati et al., 2007; Raff et al., 2006; Sitburana and Ondo, 2009).

Par ailleurs, un hypersignal en pondération T1 dans la *substantia nigra*, ainsi que dans le *locus coeruleus*, reflèterait la présence de neuromélanine dans ces structures (**Figure 41.C, D**) (Kashihara et al., 2011; Keren et al., 2009; Massey and Yousry, 2010;

Chapitre III : Maladie de Parkinson et prise de décision

Sasaki et al., 2006; Schwarz et al., 2011; Shibata et al., 2007). Ainsi, Sasaki et collaborateurs (2006) ont rapporté que dans ces deux régions, le signal était de plus faible intensité chez les patients atteints par la maladie de Parkinson (i.e., par rapport à des sujets « sains »), suggérant une diminution de la concentration de neuromélanine intracellulaire (Sasaki et al., 2006). En outre, il existe d'autres signes radiologiques indirects dans les stades avancés de la maladie de Parkinson (i.e., atrophie, gliose réactionnelle, épaisseur corticale).

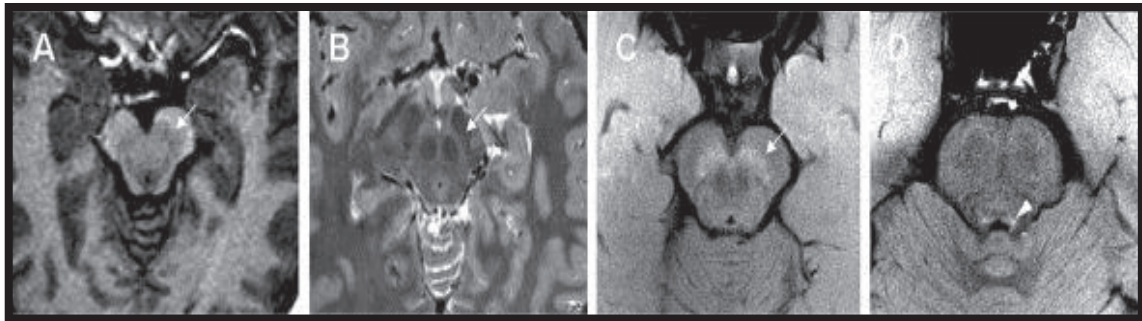


Figure 41 : Images axiales anatomiques de la substance noire. Imagerie (A) pondérée en T1, (B) pondérée en T2 montre un hyposignal dans la *substantia nigra pars compacta* (i.e., flèche blanche) dû à la surcharge ferrique. L'imagerie haute résolution (i.e., 3T) montre un hypersignal en T1 dans (C) la *substantia nigra*, et (D) le *locus coeruleus* qui serait lié à la présence de neuromélanine, d'après Lehericy et al. (2012).

Enfin, les travaux menés à l'aide de l'imagerie du tenseur de diffusion ont montré une altération de l'intégrité structurale de la substance blanche (Bohnen and Albin, 2011; Cochrane and Ebmeier, 2013; Gattellaro et al., 2009; Menke et al., 2009, 2010; Sitburana and Ondo, 2009; Vaillancourt et al., 2009; Zheng et al., 2013). Plus précisément, chez des patients dans les premiers stades de la maladie de Parkinson, Vaillancourt et collaborateurs (2009) ont rapporté une diminution précoce de la fraction d'anisotropie dans la matière blanche de la substance noire et des noyaux sous-thalamiques (Vaillancourt et al., 2009). De plus, cette détérioration de la connectivité pourrait être corrélée avec les déficits cognitifs observés chez certains patients (Melzer et al., 2013; Zheng et al., 2013).

D'autres séquences d'acquisition (i.e., imagerie du transfert de magnétisation, relaxométrie, imagerie de diffusion, spectroscopie par résonance magnétique ...) ont, également, donné des résultats intéressants. Cependant, ces techniques sont plus compliquées à mettre en œuvre et moins courantes en clinique.

L'évolution de la technologie IRM permettra certainement, avec d'autres mesures physiologiques, un diagnostic précoce des symptômes de la pathogénèse de la maladie de Parkinson voire éventuellement des déficits cognitifs liés (Ray and Strafella, 2012). Cependant, il est nécessaire de trouver un consensus dans l'interprétation des images obtenues par ces nouvelles techniques d'acquisition et de post-traitement. En effet, de nombreuses études ont produit des résultats contradictoires. Cette différence est, avant tout,

Chapitre III : Maladie de Parkinson et prise de décision

liée à la technologie utilisée. C'est pourquoi, la mise en œuvre de protocoles standardisés permettrait certainement de lever cette incertitude.

II. Les symptômes non-moteurs de la maladie de Parkinson

Pendant longtemps, la maladie de Parkinson a exclusivement été considérée comme une pathologie du mouvement. La substitution de la dopamine par son précurseur la L-Dopa, capable de traverser la barrière hématoencéphalique, a permis un meilleur contrôle des symptômes moteurs de la maladie (Ardouin et al., 2009). Cependant, le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques a révélé l'existence concomitante de symptômes neuropsychiatriques (Barone et al., 2011; Ferrer et al., 2012; Lima et al., 2012; Lindgren and Dunnett, 2012; Rana et al., 2013). Parmi ces derniers, il est possible de distinguer l'apathie (i.e., caractérisée par une perte d'intérêt, sans dysthymie associée et réversible sous traitement dopaminergique) et les troubles du contrôle des impulsions (i.e., TCI) (Delaney et al., 2012; Lim et al., 2008; Okai et al., 2011; Voon et al., 2009, 2011a; Weintraub and Nirenberg, 2013).

Apathie et TCI correspondent à deux états pathologiques constituant les extrêmes d'un même continuum motivationnel et ayant des effets opposés sur la régulation des comportements dirigés vers un but (Voon et al., 2009). Si le premier s'avère être l'une des manifestations neuropsychiatriques la plus fréquente dans la maladie de Parkinson et serait associée, du moins en partie, à une déplétion dopaminergique. Les TCI sont, quant à eux, plus rares et se définissent comme des troubles hyperdopaminergiques (Ardouin et al., 2009; Dujardin and Defebvre, 2012; Ferrer et al., 2012; Thobois et al., 2010; Viallet et al., 2010).

II.1. Troubles du contrôle des impulsions et maladie de Parkinson

Certaines manifestations compulsives ont fait l'objet d'une attention particulière (**Figure 42**) en raison des conséquences auxquelles les patients concernés peuvent être exposés (i.e., le jeu pathologique, achats compulsifs, hyperphagie et hypersexualité). De nombreuses études ont rapporté que ces troubles apparaissaient rarement chez des patients traités avec de fortes doses de L-Dopa (Avanzi et al., 2006; Klos et al., 2005; Weintraub, 2009), des inhibiteurs de la mono amine oxydase (Shapiro et al., 2006; Weintraub et al., 2010), ou encore, par la stimulation sous-thalamique (Broen et al., 2011; Shotbolt et al., 2012). Ces effets neuropsychiatriques seraient donc, en premier lieu, liés au traitement par agonistes dopaminergiques avec une relation encore peu claire au dosage (Ambermoon et al., 2011; Okai et al., 2011; Poletti et al., 2013; Voon et al., 2011a).

Chapitre III : Maladie de Parkinson et prise de décision

La prévalence de développement d'un trouble du contrôle des impulsions serait de 17.1 % chez les patients suivant une thérapie basée sur des agonistes dopaminergiques, tandis qu'elle chuterait à 6.9% chez ceux n'en suivant pas (Weintraub et al., 2010). Cet exemple illustre concrètement la contribution des agonistes dopaminergiques au développement de ces troubles.

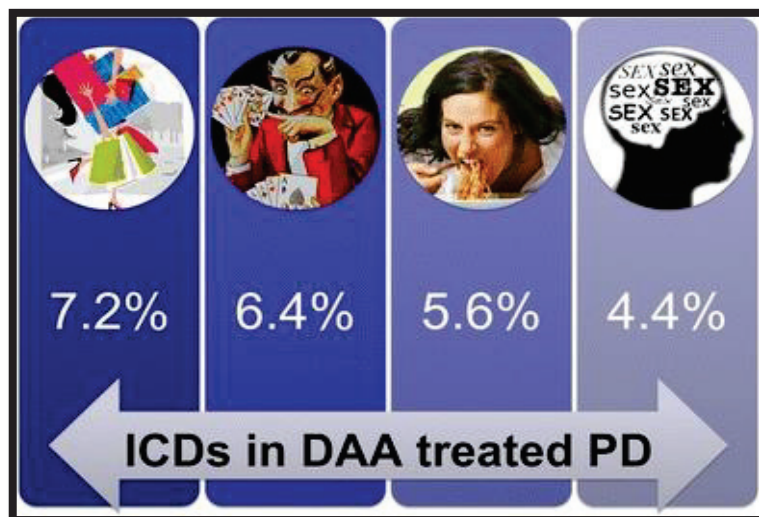


Figure 42 : Illustration de la prévalence des troubles du contrôle des impulsions. Parmi la population de patients atteints par la maladie de Parkinson et traités à l'aide d'un agoniste de la dopamine, un certain pourcentage développera un trouble du contrôle des impulsions. De gauche à droite : achats compulsifs, jeux pathologiques, hyperphagie et hypersexualité, d'après Weintraub et al. (2010).

De nombreuses études ont confirmé le rôle causal des agonistes dopaminergiques dans le développement des troubles du contrôle des impulsions (Ambermoon et al., 2011; Okai et al., 2011; Poletti et al., 2013; Voon et al., 2011a). Ainsi, Mamikonyan et collaborateurs (2008) rapportent un lien direct entre syndrome de dysrégulation dopaminergique et dosage, lors du traitement par des agonistes de la L-Dopa. En effet, au cours du suivi longitudinal d'une cohorte de patients développant des TCI, une réduction de la dose d'agonistes dopaminergiques, combinée à une augmentation de celle de L-Dopa, pour maintenir le même bénéfice moteur, a amené à une diminution, voire une résolution, des manifestations des symptômes de dysrégulation dopaminergique (Mamikonyan et al., 2008). Mise à part la mise à en évidence d'un lien de cause à effet entre dosage et troubles du contrôle des impulsions, ce résultat suggère que ces manifestations neuropsychiatriques sont, au moins en partie, réversibles.

En outre, des métaanalyses montrent que la prévalence de ces troubles diffère en fonction des pays ; ce qui suggère une influence des facteurs environnementaux. Par ailleurs, ces mêmes études ont rapporté que les hommes avec un début précoce de la maladie de Parkinson, une histoire pré-morbide d'addiction aux drogues ou à l'alcool, des scores élevés aux échelles neuropsychologiques évaluant la recherche de nouveauté et la

Chapitre III : Maladie de Parkinson et prise de décision

prise de risque avaient plus tendance à développer une hypersexualité (Carrière et al., 2012; Ceravolo et al., 2009; Mamikonyan et al., 2008; Voon et al., 2011a).

La physiopathologie des TCI reste discutée. Cependant, il semblerait qu'elle repose sur une stimulation anormale, ainsi que d'un métabolisme cellulaire altéré de la voie dopaminergique mésocorticolimbique qui entrainerait, chez des patients prédisposés, une altération de plusieurs composantes du processus décisionnel (Ceravolo et al., 2010; Ferrer et al., 2012; Voon et al., 2010a, 2011a).

II.2. Apports de l'imagerie cérébrale pour la compréhension des bases neurales des TCI dans la maladie de Parkinson

Les troubles du contrôle des impulsions ont été conceptualisés de différentes façons dans la littérature, comme des états de déséquilibre résultant d'un « *drive* » excessif, des troubles de l'inhibition, ou encore, des troubles situés à l'extrémité du spectre de comportements défini par les comportements purement impulsifs ou compulsifs (Black et al., 2010; Okai et al., 2011; Voon and Fox, 2007; Wolters et al., 2008). D'autres auteurs ont souligné les similarités entre les TCI et l'addiction aux drogues, en proposant de les considérer plutôt comme un trouble du traitement des récompenses qui serait dans la lignée des comportements addictifs (Ceravolo et al., 2009; Tang and Strafella, 2012; Voon and Fox, 2007).

Les données de neuroimagerie fonctionnelle ont évoqué un dysfonctionnement de certains circuits neuronaux, notamment ceux de la voie mésocorticolimbique (Ceravolo et al., 2010). En outre, il semblerait que cette altération affecte spécifiquement, les cortex préfrontaux ventromédian (i.e., vmPFC) et orbitofrontal, tout deux impliqués dans l'évaluation de la récompense et la motivation du comportement, le striatum ventral (i.e., noyau accumbens) associé à l'apprentissage et l'erreur de prédiction et enfin, le cortex cingulaire antérieur, lié à la gestion des conflits par contrôle cognitif et inhibition de l'action (Ceravolo et al., 2009; Cilia et al., 2008; Pagonabarraga and Kulisevsky, 2012; Tang and Strafella, 2012; Voon et al., 2011a).

Dans un premier temps, les travaux ont rapporté indirectement que la prise de L-Dopa ou de l'un de ses agonistes favorisait la libération de dopamine au niveau du striatum ventral (Evans et al., 2006; Steeves et al., 2009). Ainsi, Evans et collaborateurs (2006) ont montré chez deux groupes de patients atteints par la maladie de Parkinson (i.e., le premier avec troubles du contrôle des impulsions, le second n'en ayant pas développé) que la

Chapitre III : Maladie de Parkinson et prise de décision

fixation du raclopride¹⁴ marqué par un radio-isotope du carbone suite à la prise d'un traitement dopaminergique. Les résultats montraient que l'activité dans le striatum ventral était statistiquement inférieure chez les patients avec un syndrome de dysrégulation (i.e., TCI) suggérant que ces derniers libéraient davantage de dopamine extracellulaire (Breier et al., 1997; Dewey et al., 1993) au niveau du striatum ventral (Evans et al., 2006). Par la suite, lors d'une tâche de type *Iowa Gambling Task*, Steeves et collaborateurs (2009) ont confirmé cette diminution de la fixation du raclopride dans le striatum ventral (**Figure 43**) chez les patients atteints par la maladie de Parkinson et diagnostiqués comme joueurs pathologiques (Steeves et al., 2009).

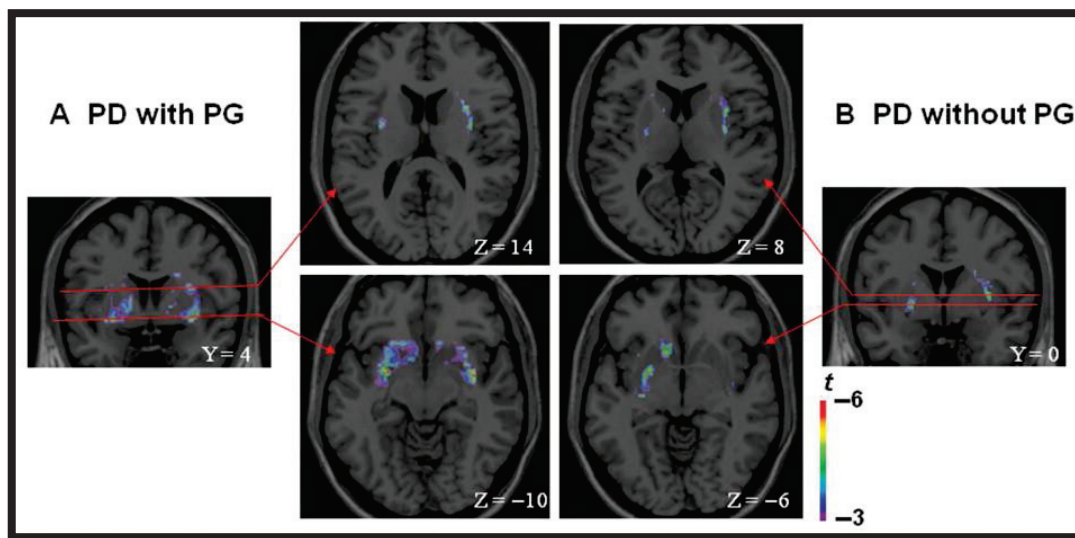


Figure 43 : Augmentation de la concentration extracellulaire de dopamine, dans le striatum ventral. Lors d'une tâche de type *Iowa Gambling Task*, Steeves et collaborateurs (2009) montre une diminution de la fixation du raclopride dans le striatum ventral, (A) chez les patients atteints par la maladie de Parkinson et diagnostiqués joueurs pathologiques. Cette baisse de la captation serait liée à une augmentation de la concentration de la dopamine extracellulaire, d'après Steeves et al. (2009).

Le striatum ventral est associé à un certain nombre de composantes du processus décisionnel comme l'attente des récompenses (Voon et al., 2010a, 2011a), l'immédiateté du désir de consommation (Frosini et al., 2010; Housden et al., 2010; O'Sullivan et al., 2011) ou encore l'impulsivité comportementale (Cilia and van Eimeren, 2011; Cilia et al., 2011; van Eimeren et al., 2010; Housden et al., 2010; Politis et al., 2013; Voon et al., 2010b). Plus particulièrement, il semblerait que l'augmentation de l'activité striatale (i.e., notamment dans le nucleus accumbens) soit liée, au niveau comportemental, à celle de la salience et de la désirabilité des récompenses promises (Berridge, 2012; Frosini et al., 2010; O'Sullivan et al., 2011; Zhang et al., 2009). Ces données appuient les résultats rapportés par Politis et collaborateurs (2013). En effet, ces derniers montrent chez les patients atteints par la maladie de Parkinson et développant une hypersexualité sous agoniste dopaminergique,

¹⁴ Le raclopride est un composé synthétique, qui agit comme un antagoniste de la dopamine, et qui se fixe aux récepteurs membranaire de type D2.

Chapitre III : Maladie de Parkinson et prise de décision

une augmentation de l'activité cérébrale dans le striatum ventral, le cortex orbitofrontal et cingulaire lors de la présentation d'images érotiques (Politis et al., 2013).

En outre, de nombreuses travaux ont montré que les patients atteints de la maladie de Parkinson et développant des troubles du contrôle des impulsions étaient plus impulsifs dans leurs décisions (Voon et al., 2011a). En effet, ces derniers préféreraient les récompenses de faibles amplitudes, immédiates à celles plus importantes et différées dans le temps (Housden et al., 2010; Voon et al., 2010b, 2011b). Dans leur étude, Voon et collaborateurs (2010) ont montré que l'impulsivité serait, avant tout, liée à la difficulté des patients à contrôler leur impatience, plutôt qu'à une augmentation de la salience qu'ils attribueraient aux récompenses proches (Voon et al., 2010b). Ainsi, l'effet de magnitude (« *magnitude effect* » en anglais) serait moins marqué ce qui se traduirait par une dévaluation subjective plus importante des fortes récompenses éloignées dans le temps et donc une préférence accrue pour celles immédiates (Voon and Dalley, 2011; Voon et al., 2010b, 2011b). Au niveau cérébral, les données de neuroimagerie ont rapporté que l'impulsivité serait essentiellement associée à l'activité dans le striatum et le cortex préfrontal médian, ainsi que dans les noyaux sous-thalamique et le cortex orbitofrontal (Bari and Robbins; Eagle and Baunez, 2010; Voon et al., 2011a). Cependant, chez les patients atteints de la maladie de Parkinson et développant un syndrome hyperdopaminergique, ce profil n'a pas été observé dans deux types de troubles du comportement, celui associé à une hyperphagie et celui à une hypersexualité (Voon and Dalley, 2011; Voon et al., 2011b).

Cette importante variété de profils montrant l'incapacité des patients atteints par la maladie de Parkinson et développant un syndrome hyperdopaminergique, à adapter leur comportement suggère une origine multifactorielle qui touche de nombreuses composantes du processus décisionnel. En effet, une surestimation des bénéfices (i.e., liée à un déficit dans le traitement des informations) associée à un défaut d'apprentissage des erreurs pourrait conduire à une décision inadaptée à la situation.

III. Etude par IRMf des troubles du contrôle des impulsions et du traitement dopaminergique dans la maladie de Parkinson

III.1. Problématique et objectifs

La maladie de Parkinson est une pathologie chronique neurodégénérative touchant le système nerveux central et se caractérisant par une déplétion dopaminergique striatale

Chapitre III : Maladie de Parkinson et prise de décision

(Bourdain et al., 2012; Brooks, 2012; Dujardin and Defebvre, 2012; Jellinger, 2012). Celle-ci est liée à une atteinte fonctionnelle des neurones dopaminergiques, particulièrement ceux de la substance noire pars compacta. Le syndrome parkinsonien a initialement été défini par une triade motrice caractéristique. Cependant, par la suite, un large spectre de symptômes neuropsychiatriques concomitants, souvent associés à une atteinte diffuse de la voie mésocorticolimbique, ont été décrits chez les patients atteints par la maladie de Parkinson (Ardouin et al., 2009; Broen et al., 2011; Thobois et al., 2010).

Les thérapeutiques antiparkinsoniennes sous forme chimiques, capables de traverser la barrière hématoencéphalique, ou électrique, par stimulation sous-thalamique, ont permis non seulement une amélioration sur le plan moteur, mais aussi une diminution de certaines manifestations cognitives hypodopaminergiques (Ardouin et al., 2009; Thobois et al., 2010). Cependant, de nombreuses études ont rapporté que ces traitements avaient un risque d'effets indésirables neuropsychiatriques non négligeables, notamment le développement de troubles du contrôle des impulsions (Okai et al., 2011; Poletti et al., 2013; Voon et al., 2010b, 2011a).

En effet, ces syndromes de dysrégulation, souvent associés à des agonistes dopaminergiques, peuvent entraîner des conduites à risque ; et donc, avoir des conséquences lourdes sur le plan personnel et socio-familial. De nombreuses études ont suggéré que les patients atteints par la maladie de Parkinson et développant un troubles du contrôle des impulsions, montraient une altération du processus décisionnel, induisant parfois des prises de risque anormales (Broen et al., 2011; Carrière et al., 2012; Djamshidian et al., 2010; Kobayakawa et al., 2008; Voon and Dalley, 2011; Voon et al., 2011c).

La physiopathologie des TCI reste discutée. Cependant, il semblerait qu'ils reposent sur une stimulation anormale de la voie dopaminergique mésolimbique qui entrainerait chez des patients prédisposés une altération du processus décisionnel. En effet, les projections dopaminergiques mésocorticolimbiques jouent un rôle majeur dans de nombreux processus exécutifs de haut niveau, notamment ceux associés à la prise de décision. Ainsi, un comportement compulsif pourrait être lié, en partie, à une incapacité à apprendre à partir d'un feedback négatif (Djamshidian et al., 2010; Frank et al., 2004; Voon et al., 2011a), mais aussi à une surestimation des conséquences de la décision (O'Sullivan et al., 2011; Voon et al., 2010a).

Cette section rapporte les résultats préliminaires de l'influence des troubles du contrôle des impulsions et du traitement dopaminergique chez des patients atteints de la maladie de

Chapitre III : Maladie de Parkinson et prise de décision

Parkinson lors d'une tâche de prise de décision. Les participants effectuent un protocole expérimental déjà validé au sein de l'équipe chez une population de sujets sains jeunes (Prévost et al., 2010). Cette étude a permis d'étudier le codage cérébral de l'évaluation de récompenses primaires lors de choix impliquant un dilemme entre un bénéfice (i.e., récompense érotique vue pendant plus ou moins longtemps) et un coût qui peut être de nature différente, lié soit à une attente soit à un effort physique.

A l'aide de ce paradigme, nous testerons l'hypothèse selon laquelle le traitement dopaminergique et la présence de troubles du contrôle des impulsions, jouent un rôle à la fois sur le comportement et les différentes structures cérébrales engagées, lors de l'évaluation de choix, impliquant un dilemme entre des récompenses et des coûts de type attente ou effort. Ainsi, un comportement addictif observé lors de la prise de décision et associé à la présence de TCI pourrait s'accompagner de déficits cérébraux spécifiques et distincts de ceux observés et modulés par la Lévodopa. C'est pourquoi, nous nous attendons à observer des différences entre les groupes contrôle et patients atteints par la maladie de Parkinson et développant des TCI, indépendamment de l'effet de la médication dans un premier temps. Puis, nous étudierons l'influence du traitement dopaminergique sur les structures cérébrales, associées au processus décisionnel, notamment celles liées à l'évaluation des conséquences.

III.2. Matériel et Méthodes

Sujets

Les candidats recrutés sont des hommes droitiers, hétérosexuels, âgés de 45 à 75 ans, répartis en 3 groupes. Le premier est constitué de 12 patients atteints de la maladie de Parkinson (évolution de la maladie = $7,5 \pm 1,8$ ans), diagnostiqués hypersexuels sous traitement dopaminergique (âge moyen = $60 \pm 7,9$ ans). Le deuxième groupe est composé de 5 patients parkinsoniens (moyenne d'évolution de la maladie de $8,3 \pm 2,8$ ans), sans troubles du contrôle des impulsions (âge moyen = $57,6 \pm 7,9$ ans). Et enfin, un groupe contrôle constitué de 14 sujets « sains » (âge moyen = $54,2 \pm 5,05$ ans) sans antécédents psychiatriques et neurologiques ; et ce, dans l'optique d'être appariés avec les sujets parkinsoniens.

Pour être inclus dans le protocole de recherche, les patients atteints par la maladie de Parkinson devaient correspondre aux critères d'inclusions suivant : être atteint d'une maladie de Parkinson idiopathique selon les critères de l'*United Kingdom Parkinson's Disease Brain Bank* (Hughes et al., 1992) dont la durée d'évolution est comprise entre 5 et

Chapitre III : Maladie de Parkinson et prise de décision

10 ans, avoir des fluctuations de fin de dose et une akinésie matinale, être non dément avec un score supérieur à 125 sur l'échelle de Mattis ; et enfin, être traités par L-Dopa ou agonistes dopaminergiques.

Le recrutement des patients atteints par la maladie de Parkinson est effectué dans les services hospitaliers du Pr. Broussolle E. et Pr. Thobois S. (i.e., CHU de Lyon), Pr. Krack P. et Pr. Pollak P. (i.e., CHU de Grenoble), et Pr. Durif F. et Dr Ulla M. (i.e., CHU de Clermont-Ferrand). Le protocole a reçu l'approbation du Comité de Protection des Patients Sud-Est IV ().

Tous les candidats réalisent les sessions d'imagerie fonctionnelle le matin. De plus, chaque patient atteint par la maladie de Parkinson, quel que soit son groupe, passent deux fois la tâche (i.e., On et Off L-Dopa). La première session (i.e., Off L-Dopa) est effectuée après sevrage du traitement dopaminergique (i.e., soit au moins 8 heures après la dernière prise), tandis que la seconde (i.e., On L-Dopa) lorsque le traitement devient efficace sur les symptômes parkinsoniens. De plus, les comprimés de L-Dopa sont donnés sous forme dispersible et à dose équivalente afin d'augmenter la biodisponibilité de la molécule active.

Examens Neuropsychologiques

Tous les participants ont bénéficié d'une évaluation neuropsychologique de manière à vérifier qu'ils ne présentaient pas d'altération cognitive globale ou de troubles psychiatriques. De plus, elle permettait de préciser la présence de troubles du contrôle des impulsions chez les patients atteints par la maladie de Parkinson, plus spécifiquement l'hypersexualité.

Par ailleurs, les patients atteints par la maladie de Parkinson ont été évalués sur le plan moteur par un neurologue (i.e., UPDRS III en Off et On médication) avant l'inclusion dans le protocole et lors des deux sessions d'imagerie. Ce test visait à estimer les troubles moteurs, la rigidité au niveau des membres et permettait également de déterminer la dopa-sensibilité via l'écart des scores entre les conditions On et Off médication.

Les évaluations neuropsychologiques ont été réalisées sous traitement habituel et comprenaient 4 tests quantitatifs (i.e., MATTIS, HAD, Barratt, BREF) et 2 qualitatifs (i.e., ECMP, MINI).

L'échelle de MATTIS porte sur l'évaluation des déficits cognitifs liés à la démence. Celle-ci peut être utilisée pour le dépistage, la classification ou l'évaluation de la nature et de la sévérité de la démence (Miller and Pliskin, 2006). Elle se compose de 36 épreuves fonctionnant en paliers, c'est-à-dire que les tâches les plus difficiles sont présentées en premier et en cas de réussite, la totalité des items restant de la sous-échelle sont

Chapitre III : Maladie de Parkinson et prise de décision

automatiquement crédités. Dans le cas contraire, le participant doit répondre à toutes les questions. Cette échelle permet l'évaluation de 5 domaines cognitifs : attention, initiation/persévération, construction, conceptualisation et mémoire. Pour l'étude, le seuil pathologique était fixé à 125, un score inférieur amenant au diagnostic de démence.

L'échelle HAD (i.e., *Hospital Anxiety and Depression scale*) est un auto-questionnaire sur la dépression et l'anxiété (Zigmond and Snaith, 1983). Chaque réponse est cotée de 0 à 3 et évalue de manière semi-quantitative l'intensité du symptôme au cours de la semaine écoulée. Le total s'étendant pour chaque item de 0 à 21 (i.e., score inférieur ou égal à 7 = absence de cas, compris entre 8 et 10 = cas douteux, supérieur ou égal à 11 = cas certain), permet de déterminer la sévérité de l'atteinte. Ce questionnaire permettait d'exclure les sujets présentant des états anxieux ou dépressifs atypiques, sous réserve de confirmation par le test de la MINI.

L'échelle de Barratt (i.e., Bis 11) est un test d'auto-évaluation comportant 30 items. Celle-ci définit l'impulsivité comme un trait de personnalité comprenant trois dimensions, « *l'impulsivité motrice* », « *l'impulsivité cognitive* » et « *la difficulté de planification* » (Baylé et al., 2000; Patton et al., 1995). Cette échelle permettait de caractériser le niveau d'impulsivité des participants avec TCI afin d'évaluer post-hoc s'il existait une corrélation entre l'activité cérébrale et les échelles évaluant l'impulsivité.

La BREF (i.e., *Batterie Rapide d'Evaluation Frontale*) permet d'évaluer rapidement la présence ou non d'un syndrome dysexécutif cognitif et comportemental (Dubois et al., 2000). Cette batterie de tests se subdivise en 6 sous-catégories évaluant les capacités de conceptualisation (i.e., évocation lexicale), la flexibilité mentale (i.e., similitude), la sensibilité aux interférences (i.e., consignes conflictuelles), le contrôle inhibiteur (i.e., go-no-go), la programmation motrice et l'autonomie environnementale (i.e., comportement de préhension, séquences motrices). Pour cette étude, les candidats avec un score inférieur à 14 (i.e., sur 18) ont été exclus du protocole.

Le MINI (i.e., *Mini-International Neuropsychiatric Interview*), basée sur le DSM IV, permet de mettre en évidence des troubles psychiatriques (i.e., épisode dépressif majeur, dysthymie, épisode (hypo-)maniaque, phobie sociale, TOC, stress post-traumatique, troubles psychotiques, anorexie mentale, anxiété généralisée, entre autres), leurs degrés de sévérité et leurs évolutions (i.e., passé, actuel) (Sheehan et al., 1998).

L'ECMP (i.e., évaluation comportementale dans la maladie de Parkinson) ou échelle d'Ardouin évalue les troubles comportementaux hyper- et hypo- dopaminergiques (Ardouin et al., 2009). Cette dernière permettait de sélectionner les patients développant une hypersexualité sous traitement dopaminergique (i.e., score supérieur ou égal à 2 pour l'item hypersexualité).

Chapitre III : Maladie de Parkinson et prise de décision

Stimuli érotiques

Le paradigme expérimental est basé sur une précédente étude de l'équipe adapté pour ce protocole (Prévost et al., 2010). Les stimuli présentés sont 500 images érotiques, sélectionnées sur internet selon deux critères : les femmes devaient être seules et leur visage visible. Par la suite, ces photos ont été floutées à l'aide de Adobe Photoshop 7.0, avec comme paramètres : distorsion, 10 ; lissage, 5 ; type de texture, givré ; écaillage, 100 ; et sans inversement de texture.

De plus, les photos ont été évaluées par 30 hommes jeunes lors d'une expérience pilote utilisant le logiciel Presentation 15.0 (valable à l'adresse suivante : <http://www.neurobs.com/>). Les 288 images considérées comme les plus plaisantes ont été sélectionnées. Les différents temps de présentation des images claires étaient basés sur le fait que les sujets travaillent davantage pour voir un visage attractif plus longtemps car c'est plus satisfaisant. Par ailleurs, 36 photos différentes de celles présentées lors de la session IRM ont été utilisées pour l'entraînement des sujets à la tâche. Des images érotiques de femmes sont utilisées car contrairement aux récompenses monétaires, elles permettent d'inclure des périodes d'attente et d'avoir l'expérience de la récompense pour chaque essai durant le scan. Malgré leur importance sociobiologique primordiale, les stimuli érotiques ont surtout été utilisés comme stimuli excitants lors de paradigmes d'observation passive de la fonction sexuelle mais pas comme renforçateurs. Cependant, l'utilisation d'images floutées présente, tout de même, certains avantages. Premièrement, la présentation des stimuli érotiques au début de chaque essai permet de préserver la saillance d'une image claire présentée à la fin de la phase et évite l'habituation que peut induire la répétition d'images claires (Agmo, 1999). De plus, ils peuvent motiver le sujet en apportant des informations ; et ce, sans dévoiler l'aspect satisfaisant d'une image claire. Ainsi, ils permettent de guider partiellement le choix des sujets. Enfin, l'interprétation des évaluations post-scans de chaque image floutée permettait d'éviter les contraintes liées à la fonction d'utilité qui augmente linéairement avec la quantité objective d'argent (Pine et al., 2009).

Tâche Effort/Delay discounting

Les stimuli sont présentés par l'intermédiaire du logiciel Presentation 15.0. La tâche comportementale (**Figure 44**) s'articule autour de 2 conditions (i.e., une délai et une effort), présentées dans un ordre pseudo-aléatoire. Chacune d'elle est composée de 6 niveaux de difficulté et s'appuie sur la présentation de stimuli érotiques en guise de récompense primaire. Selon la condition, le niveau de difficulté correspond soit à une période d'attente

Chapitre III : Maladie de Parkinson et prise de décision

(i.e., qui pouvait s'échelonner de 1,5 à 9 secondes, avec un incrément : 1,5 secondes), soit un pourcentage de la force maximale du sujet calculée lors de la calibration avant le début de la tâche (i.e., variant entre 12.5 et 75%, avec un incrément : 12.5%) et ce afin d'obtenir la récompense.

Le début de chaque essai est similaire et commence par la présentation (i.e., pendant 0,5 seconde) de l'image brouillée d'une femme dénudée. Puis, un nouvel écran affiche l'instruction « *Attente ?* » ou « *Effort ?* » ainsi qu'un thermomètre mentionnant en pointillé le niveau à atteindre, variable d'un essai à l'autre. Le candidat doit alors décider s'il accepte (i.e., grande récompense) ou pas (i.e., petite récompense) d'atteindre le niveau matérialisé sur le thermomètre. Pour cela, il dispose d'un boîtier dans sa main gauche comprenant deux boutons pour indiquer son choix (i.e., index s'il accepte la proposition, majeur s'il refuse). Si le sujet donne son accord, il voit l'image qui lui avait précédemment été présentée floutée, en clair pendant trois secondes. S'il refuse de faire ce qui lui est demandé, il doit tout de même patienter un court laps de temps fixe (i.e., 1,5 seconde) dans le cas de la condition délai ou fournir un petit effort (i.e., 12,5% de sa force maximale) pour ne voir l'image qu'une seule seconde. Ainsi le sujet choisit à chaque essai l'option qu'il préfère, selon que l'image brouillée lui semble attrayante ou pas. En effet, si la valeur subjective de l'image érotique (i.e., simplifiée sous sa plus simple forme par le rapport cotation de l'image/difficulté de l'essai) n'est pas suffisamment élevée, alors il opte pour la récompense immédiate. De plus, si le sujet ne répond pas dans le temps imparti, l'instruction « *Répondez SVP* » s'affiche pendant 2 secondes et l'essai en cours est à nouveau proposé.

A la suite de sa décision, le thermomètre était encadré d'un rectangle bleu (i.e., refus) ou rouge (i.e., acceptation) indiquant visuellement quelle option le sujet avait choisi (i.e., pendant 1 seconde \pm un temps aléatoire). Finalement, le sujet doit, selon la condition en cours, attendre passivement ou exercer l'effort proposé pour atteindre le niveau indiqué par le thermomètre et ce afin d'obtenir la récompense promise. Au moment de faire l'effort, si le sujet ne parvient pas à atteindre le niveau demandé dans un délai de 5 secondes, un écran « *Forcez plus rapidement* » s'affiche, avant de passer à l'essai suivant. Les différents essais sont séparés par un intervalle aléatoire (i.e., matérialisé par une croix de fixation sur l'écran).

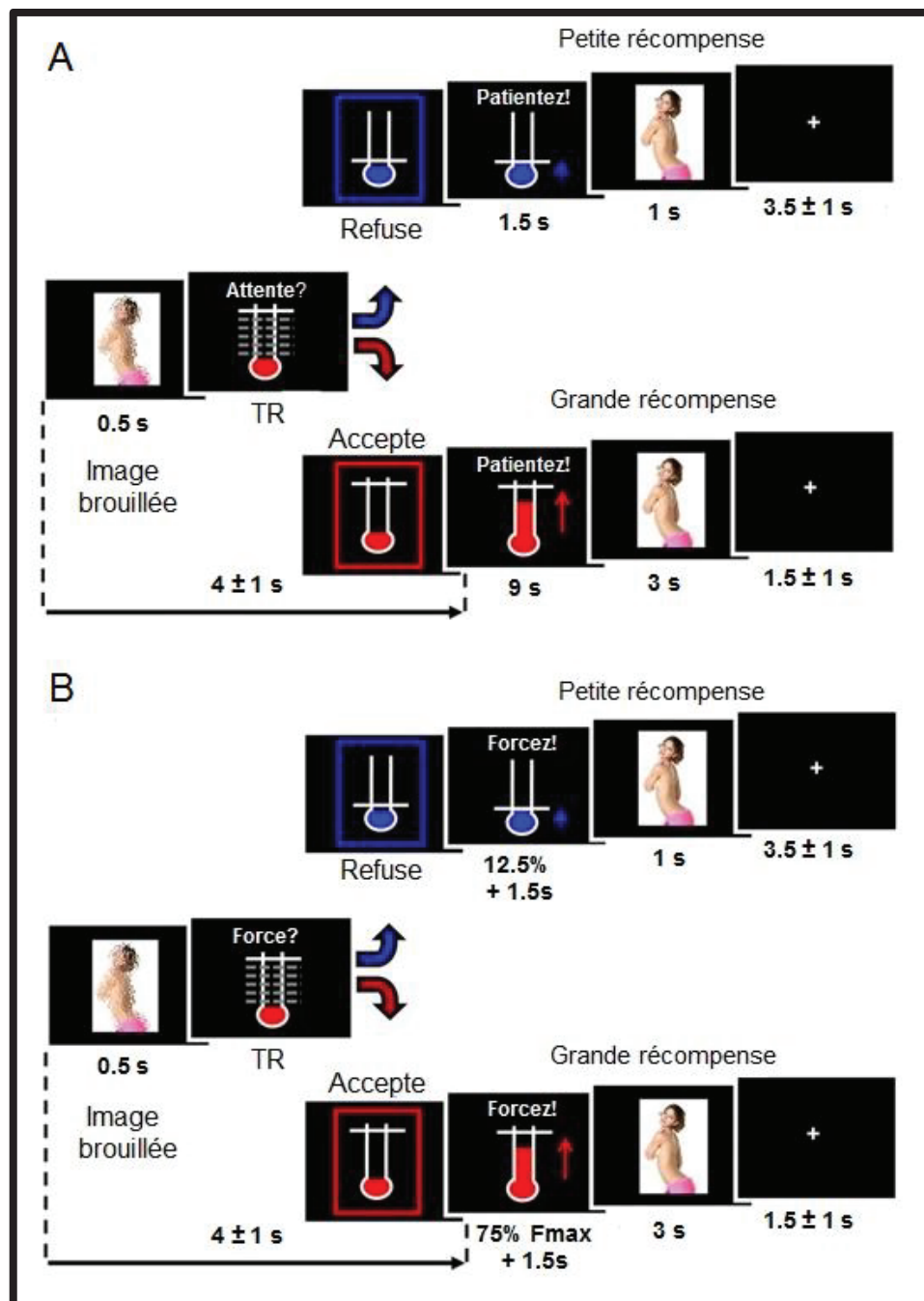


Figure 44 : Paradigme expérimental. Un essai débute par la présentation brève d'une image brouillée (0.5s) puis un écran apparaît sur lequel est précisé la condition dans laquelle se trouve le sujet (i.e., **A** : délai, **B** : effort), ainsi qu'un niveau de difficulté matérialisé par un « thermomètre ». Le candidat doit alors décider s'il accepte (i.e., grande récompense) ou pas (i.e., petite récompense) d'atteindre le niveau matérialisé sur le thermomètre. Si le sujet accepte, il voit l'image qui lui avait été présentée floutée en clair pendant trois secondes. S'il refuse de faire ce qui lui est demandé, il doit tout de même patienter un court laps de temps fixe (i.e., 1,5 seconde) dans le cas de la condition délai ou fournir un petit effort (i.e., 12,5% de sa force maximale) pour ne voir l'image qu'une seule seconde.

La durée de présentation des images érotiques claires ainsi que les différents temps d'attentes et d'efforts utilisés ont initialement été pilotés lors de plusieurs expériences comportementales pilotes, incluant 7 patients atteints par la maladie de Parkinson, afin de s'assurer qu'un nombre approximativement équivalent de l'une ou l'autre option, soit choisie par les sujets.

Chapitre III : Maladie de Parkinson et prise de décision

Ainsi, les images ont été présentées au cours de trois sessions distinctes chacune composées de 48 images. Au total, 72 font intervenir la condition effort et 72 dédiées à celle délai. Ceci de façon à ce que les sujets puissent toujours voir de nouvelles images au fur et à mesure des essais.

Avant chaque session, l'entraînement des participants est effectué avec des images différentes de celles utilisées lors des sessions d'IRM fonctionnelle (i.e., pour éviter un quelconque effet d'apprentissage). En outre, il leur est expliqué de prendre leur décision en fonction de l'image brouillée, du niveau de difficulté ainsi que de la condition dans laquelle il est engagé. Par ailleurs, il leur est précisé que de choisir systématiquement l'option la moins coûteuse ne leur permet pas de voir plus d'images ou de finir l'expérience plus tôt et que l'intensité de chaque image floue n'est pas liée au niveau de difficulté (i.e., les images sont présentées de façon aléatoire).

Cotation des images brouillées

A la fin de chaque séance d'imagerie, les 144 images brouillées sont de nouveau présentées aux candidats, à l'aide du logiciel Presentation 15.0 (i.e., <http://www.neurobs.com/>), afin que ces derniers les notent. Pour cela, ils doivent déplacer un curseur à l'aide d'un joystick, sur une échelle comprise allant de 1 (i.e., *l'image me paraît peu attrayante*) à 9 (i.e., *l'image me paraît très attrayante*). Cette cotation de chaque image évalue la mesure motivationnelle pour l'obtenir et est par la suite utilisée pour calculer la valeur subjective de l'image érotique.

Acquisition des données IRMf

Les séances d'imagerie ont été réalisées sur un scanner 1,5 T Siemens Magnetom Sonata Maestro Class MRI System (Siemens, Munich, Germany). Dans un premier temps, deux procédures d'homogénéisation du volume d'acquisition ont été réalisées, la première sur le cerveau en entier, la seconde centrée sur le cortex orbito-frontal. Puis, deux cartes de champ (i.e., phase et magnitude) ont été acquises à l'aide d'une séquence double écho (i.e. TE = 5,19 et 9,95 (ms)).

Les données fonctionnelles ont été obtenues à l'aide de séquences écho-planaires (i.e., EPI) pondérées en T2 (champ d'acquisition = 22 cm, matrice = 64 x 64 voxels, épaisseur de coupe = 4 mm, TR/TE = 2 500/60 (ms), angle de bascule = 90°). Les plans d'acquisition ont été inclinés de 30° par rapport à la commissure antéro-postérieure afin de s'affranchir des inhomogénéités liées au champs magnétique créés par les sinus frontaux

Chapitre III : Maladie de Parkinson et prise de décision

(Weiskopf et al., 2006). En fin de session, une séquence anatomique pondérée en T1 a également été acquise (TR/TE = 1970/3.93 (ms), temps d'inversion = 1100 (ms), champ d'acquisition = 25,6 cm, matrice d'acquisition = 256x256, épaisseur de coupe = 1mm, nombre de coupes = 26).

Analyse des données fonctionnelles

Les prétraitements ainsi que les analyses de premier et second niveau ont été réalisés à l'aide du logiciel SPM8 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, Londres, Royaume-Uni), programmé sous Matlab 7.7 (The MathWorks, Natick, Etats-Unis). Les quatre premières images de chaque session ont été supprimées afin de n'utiliser que celles acquises lorsque le signal était le plus stable.

Dans un premier temps pour chaque participant, les images ont été réalignées sur la première image obtenue lors de la première session puis lissées à l'aide d'un noyau Gaussien de largeur à mi-hauteur de 4 mm (i.e., FWHM). De plus, les distorsions géométriques, liées aux inhomogénéités de champ, ont été corrigées à l'aide des cartes de phase et de magnitude calculées par la toolbox Fieldmap de SPM.

La deuxième étape, basée sur la méthode développée par Mazaïka et collaborateurs (2009), consistait à identifier les images avec trop de mouvements parasites pour ensuite les corriger, voire les supprimer si elles sont trop éloignées de la moyenne (Mazaïka et al., 2009).

Lors de la dernière étape, la séquence anatomique de chaque participant a été recalée sur l'image fonctionnelle moyenne correspondante pour ensuite être segmentée en matière blanche et grise. Enfin, les images fonctionnelles restantes ainsi que celle segmentée de la matière grise, ont été spatialement normalisées sur le repère MNI (i.e., Montreal Neurological Institute) en appliquant une transformation affine selon la méthode proposée par Ashburner et Friston (Ashburner and Friston, 1999). Cette procédure permet de se conformer à l'atlas de référence proposé par Talairach (Talairach and Tournoux, 1988). Finalement, les données fonctionnelles ont été lissées à l'aide d'un noyau Gaussien de largeur à mi-hauteur de 7 mm.

Par la suite lors de l'analyse individuel (i.e., de premier niveau), les différentes composantes d'un essai (i.e., « *event related* » en anglais) ont été spécifiées dans un modèle linéaire généralisé (i.e., GLM) et ce afin d'être comparées statistiquement à la « *baseline* » implicite. Ainsi en fonction de la condition (i.e., Délai ou Effort), la phase de prise de décision modulée par la valeur subjective de l'image érotique (i.e., correspondant au

Chapitre III : Maladie de Parkinson et prise de décision

rapport cotation de l'image/difficulté de l'essai), d'anticipation ainsi que celle de réception de la récompense ont été modélisées dans le GLM et convoluées à un échelon équivalent à la durée de l'évènement.

Par ailleurs, les essais au cours desquels le sujet n'avait pas répondu dans le temps requis ou réussi à atteindre le niveau de force nécessaire pour valider lors de la phase effective d'effort, ont été écartés de l'analyse.

Pour finir, deux analyses de second niveau ont été effectuées afin de mettre en évidence les différences entre les groupes lors de l'évaluation de la valeur subjective, pendant la phase de décision. La première ANOVA (i.e., « *full factorial* ») comparait, pour chaque condition (i.e., Effort et Délai), le groupe des patients atteints de la maladie de Parkinson (i.e., quel que soit la médication) avec celui des sains ($p < 0.001$, non corrigé). Tandis que la seconde déterminait l'influence du traitement dopaminergique sur les régions cérébrales impliquées dans l'évaluation ($p < 0.001$, non corrigé).

En outre, une analyse par ROI anatomique a été effectuée, *a posteriori*, pour déterminer le pattern d'activité dans le striatum (i.e., spécifiquement le noyau caudé et le putamen), ainsi que dans le vmPFC (i.e., plus particulièrement le cortex cingulaire antérieur). En effet, ces régions ont, auparavant, été décrites comme positivement corrélée à la valeur subjective dans ce même paradigme chez des candidats jeunes, lors de la condition délai (Prévost et al., 2010). Cette analyse a été conduite à l'aide de deux *toolbox* développées pour SPM ; *WFU PickAtlas* (i.e., disponible à l'adresse suivante : <http://fmri.wfubmc.edu/software/PickAtlas>) a permis de définir les régions anatomiques d'intérêt (Maldjian et al., 2003), tandis que *MarsBar* (i.e., disponible à l'adresse suivante : <http://marsbar.sourceforge.net/>) a été utilisée pour les analyses statistiques (Brett et al., 2002).

III.3. Résultats Préliminaires

Cette section rapporte les résultats préliminaires obtenus chez les participants des deux groupes pour lesquels le recrutement est le plus avancé (i.e., groupe contrôle et patients atteints par la maladie de Parkinson et développant une hypersexualité sous traitement dopaminergique). En effet, celui des patients ne développant pas de syndrome hyperdopaminergique est pour l'instant trop faible (i.e., 5 participants) pour permettre des analyses statistiques fiables. De plus, le recrutement n'étant actuellement pas terminé, les résultats présentés ici sont à prendre avec précaution car ils pourraient évoluer dans l'avenir.

Chapitre III : Maladie de Parkinson et prise de décision

Par ailleurs, deux participants du groupe controle (i.e., 12 participants « sains ») ainsi que deux atteint par la maladie de Parkinson avec TCI (i.e., 10 patients) ont été exclus à cause de problèmes techniques lors de l'acquisition des données.

Données démographiques et neuropsychologiques

La comparaison statistique (i.e., test de Student) des données démographiques, ne montrait pas de différence pour l'âge ($t_{(20)} = -2.09$; $p>0.05$) entre les deux groupes de participants (i.e., celui des participants « sains » et celui composé des patients atteints par la maladie de Parkinson et développant une hypersexualité). En outre, les scores obtenus aux tests neuropsychologiques n'étaient pas statistiquement significatifs, hormis pour le score global à l'échelle d'impulsivité de Barratt ($t_{(20)} = -2.3$; $p=0.03$) et celui de la sous-échelle évaluant la difficulté de planification ($t_{(20)} = -3.1$; $p=0.005$). Ainsi, les participants du groupe de patients avec la maladie de Parkinson montreraient davantage de difficultés de planification (i.e., 26.2) que celui des contrôles (i.e., 22.7) et seraient globalement plus impulsifs (i.e., patients = 62.3 vrs contrôle = 55.8). Ces résultats semblent confirmer le caractère impulsif des patients avec TCI (**Table 5**).

Table 5 : Mesures démographiques, cliniques et scores neuropsychologiques. Les comparaisons statistiques des données démographiques et scores obtenus lors des tests neuropsychologiques ne montraient pas de différence entre les deux groupes (« sains » et atteint par la maladie de Parkinson développant une hypersexualité) sauf pour l'échelle de Barratt qui évalue l'impulsivité ($t_{(20)} = -2.37$; $p=0.03$).

	Contrôles (n = 12)	Patients atteints par la maladie de Parkinson. avec Troubles du Contrôle des Impulsions (n=10)	t-value et p-value
Age (années)	54.25 (5.05)	60 (7.92)	$t_{(20)} = -2.09$; $p=0.05$
Durée MP (années)		7.55 (1.86)	
UPDRS III		12.27 (5.00)	
ON		36.11 (10.97)	
OFF			
Echelle de MATTIS	137.17 (4.06)	133.91 (5.82)	$t_{(20)} = 1.57$; $p=0.13$
HAD			
Anxiété	5.75 (3.14)	8.55 (3.45)	$t_{(20)} = -2.04$; $p=0.05$
Dépression	3.25 (2.67)	6.55 (2.81)	$t_{(20)} = -2.89$; $p=0.009$
Echelle de BARRATT			
Total	55.83 (4.59)	62.36 (8.30)	$t_{(20)} = -2.37$; $p=0.03$
Difficulté de Planification	22.75 (2.09)	26.27 (3.23)	$t_{(20)} = -3.13$; $p=0.005$
Impulsivité Motrice	18.42 (2.27)	19.45 (3.27)	$t_{(20)} = -0.89$; $p=0.38$
Impulsivité Cognitive	14.67 (2.57)	16.64 (3.32)	$t_{(20)} = -1.60$; $p=0.13$
BREF	16.75 (1.14)	15.82 (1.66)	$t_{(20)} = 1.58$; $p=0.13$

Données comportementales

Selon de nombreux travaux, la prise de décision s'appuierait sur la valeur subjective attribuée à la récompense (Basten et al., 2010; Croxson et al., 2009; Pasquereau and Turner, 2013; Prévost et al., 2010; Stevens et al., 2005). C'est pourquoi, nous supposons

Chapitre III : Maladie de Parkinson et prise de décision

que les agents acceptent davantage d'effectuer ce qui leur est proposé lorsque la valeur subjective de l'image érotique augmente. A l'inverse, ils refusent plus lorsque celle-ci est faible d'autant plus s'ils évaluent l'image comme peu attrayante. Par ailleurs, les patients atteints par la maladie de Parkinson et développant une hypersexualité accepteraient plus les propositions que les sujets du groupe contrôle, cette différence s'accroissant sous traitement dopaminergique.

Pour les analyses comportementales, dans un premier temps nous avons défini la valeur subjective sous sa forme la plus simple (i.e., correspondant au rapport cotation de l'image/difficulté de l'essai) qui ont été réparties en trois niveaux consécutifs (i.e., bas, moyen et haut) contenant le même nombre de données (i.e., 33% du total des données). Dans un second temps, lorsque le nombre de participants inclus sera suffisamment important, nous privilégierons une approche plus computationnelle, basée sur l'algorithme [7] développé par Prévost et collaborateurs (2010) et inspiré par ceux utilisés lors de précédentes études (Kable and Glimcher, 2007; Peters and Büchel, 2009), qui permet d'estimer des paramètres individuels de *discounting*, à partir des données comportementales, et ce pour chaque condition (Prévost et al., 2010).

$$Valeur\ Subjective = \frac{A*x}{1+C*D} \quad [7]$$

Avec A se rapportant à la valence attribuée à la récompense érotique (i.e., dans notre protocole, c'est la valeur de la cotation de l'image brouillée), x une valeur individuelle qui correspond à quel point le sujet préfère voir une image pendant 3s (i.e., par rapport à 1s), C le niveau de difficulté à atteindre afin d'obtenir la récompense, et enfin D le paramètre individuel de *discounting* calculé pour chaque condition.

Condition Effort

Dans la condition Effort, un effet significatif du niveau ($F_{(2,58)} = 12.7$; $p < 0.001$) a été observé. En effet, indépendamment du groupe, les participants acceptaient davantage de fournir un effort afin de voir l'image plus longtemps lorsque la valeur subjective de l'image érotique augmentait (Moyenne_{bas} = 50.9 % ± 3.9 ; Moyenne_{haut} = 64.9 % ± 3.6). Par ailleurs, l'analyse des taux d'acceptation moyens (Moyenne_{contrôle} = 45.8 % ± 5.5 ; Moyenne_{Off L-Dopa} = 64.6 % ± 6.0 ; Moyenne_{On L-Dopa} = 64.7 ± 6.0) montrait un effet du groupe ($F_{(2,29)} = 3.6$; $p = 0.03$). Dans un second temps, les tests post-hoc (i.e., test LSD de Fisher) ont mis en évidence que les patients avec un trouble du contrôle des impulsions avaient tendance à plus accepter (i.e., quel que soit le niveau) que les participants contrôles (On L-Dopa :

Chapitre III : Maladie de Parkinson et prise de décision

$p=0.03$ et Off L-Dopa : $p=0.03$). Cependant, il n'y avait pas de différence entre les deux conditions médicamenteuses ($p=0.98$) chez les patients atteints par la maladie de Parkinson (**Figure 45.A**).

Plus spécifiquement, il existait des différences significatives lors de la comparaison des taux d'acceptation des patients sans traitement dopaminergique par rapport à ceux des sujets contrôles pour les niveaux bas (Moyenne $_{\text{contrôle}}$ = $38.4 \% \pm 6.3$; Moyenne $_{\text{Off L-Dopa}}$ = $56.5 \% \pm 6.9$; $p=0.05$), moyen (Moyenne $_{\text{contrôle}}$ = $44.7 \% \pm 6.1$; Moyenne $_{\text{Off L-Dopa}}$ = $60.2 \% \pm 6.7$; $p=0.03$) et haut (Moyenne $_{\text{contrôle}}$ = $54.2 \% \pm 5.8$; Moyenne $_{\text{Off L-Dopa}}$ = $70.8 \% \pm 6.4$; $p=0.04$). De même, les patients sous traitement dopaminergique acceptaient plus souvent de fournir un effort (i.e., que les candidats « sains ») quand la valeur subjective était considérée comme basse (Moyenne $_{\text{contrôle}}$ = $38.4 \% \pm 6.3$; Moyenne $_{\text{On L-Dopa}}$ = $57.8 \% \pm 6.9$; $p=0.03$) ou moyenne (Moyenne $_{\text{contrôle}}$ = $44.7 \% \pm 6.1$; Moyenne $_{\text{On L-Dopa}}$ = 68.7 ± 6.7 ; $p=0.01$), mais pas quand elle était haute (Moyenne $_{\text{contrôle}}$ = $54.2 \% \pm 5.8$; Moyenne $_{\text{On L-Dopa}}$ = $67.8 \% \pm 6.4$; $p=0.14$). Cependant chez les patients, il n'y avait pas d'effet de la médication (i.e., quel que soit les comparaisons, $p>0.05$) (**Figure 45.A**).

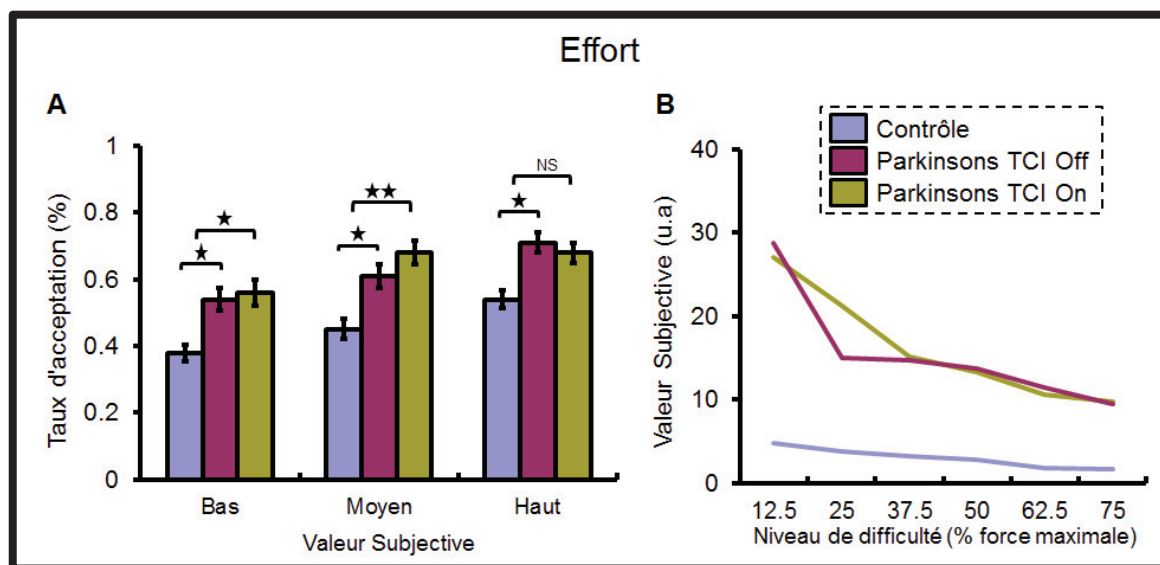


Figure 45 : Données issues du comportement lors de la session d'imagerie par les participants, lors de la condition effort. (A) Taux d'acceptation en fonction du modèle simple de la valeur subjective. Indépendamment du groupe, les taux d'acceptation augmentaient avec la valeur subjective de l'image érotique ($F_{(2,58)} = 12.7$; $p<0.001$). De plus, l'ANOVA montrait que les patients atteints par la maladie de Parkinson ($F_{(2,29)} = 3.6$; $p=0.03$) acceptaient plus de fournir un effort que les sujets contrôles. (B) Valeur subjective issue du modèle computationnel en fonction du niveau. Les patients atteints par la maladie de Parkinson auraient tendance à moins dévaluer les récompenses associées à un effort important ($p=0.07$). Légende : Parkinsons TCI Off : Patients atteints par la maladie de Parkinson avec TCI, sans traitement dopaminergique ; Parkinsons TCI On : Patients atteints par la maladie de Parkinson avec TCI, sous traitement dopaminergique.

Par ailleurs, la comparaison statistique du paramètre d'*effort discounting*, issu du modèle proposé par Prévost et collaborateurs (2010), montre un effet tendanciel entre les deux groupes ($F_{(1,30)} = 3.5$; $p=0.07$). Cependant, l'analyse post-hoc indique que les patients sous médication (i.e., On L-Dopa) ont un paramètre d'*effort discounting* plus faible (Moyenne

Chapitre III : Maladie de Parkinson et prise de décision

contrôle = 5.8 ± 1.5 ; Moyenne On L-Dopa = 1.0 ± 1.7 ; $p=0.04$) par rapport à ceux des sujets sains. Ce profil suggère que les patients avec la maladie de Parkinson et développant une hypersexualité dévalueraient moins les récompenses érotiques, sous traitement dopaminergique, associées à un effort physique important que les sujets contrôles (**Figure 45.B**). Ce qui se traduit, au niveau comportemental, par un taux d'acceptation plus important pour les récompenses érotiques dont les valeurs subjectives sont définies comme basses ou moyennes. Cet effet tendanciel n'était pas retrouvé lors de la comparaison entre les patients atteints par la maladie de Parkinson en condition Off L-Dopa et les participants sains (Moyenne contrôle = 5.8 ± 1.5 ; Moyenne Off L-Dopa = 3.1 ± 1.7 ; $p=0.2$). Cependant, chez les patients atteints par la maladie de Parkinson, il n'y avait pas d'effet de la médication ($p=0.3$).

Condition Attente

Dans la condition Délai, quel que soit le groupe, un effet significatif du niveau était observé ($F_{(2,58)} = 5.4$; $p=0.006$). En effet, quand la valeur subjective augmentait, les participants acceptaient plus souvent d'attendre afin de voir l'image érotique plus longtemps (Moyenne bas = $59.2 \% \pm 2.8$; Moyenne haut = $67.2 \% \pm 2.9$). Par ailleurs, l'ANOVA montrait un effet significatif du groupe ($F_{(2,29)} = 7.5$; $p=0.002$) sur les taux d'acceptation moyens (Moyenne contrôle = $53.3 \% \pm 3.6$; Moyenne Off L-Dopa = $66.7 \% \pm 3.9$; Moyenne On L-Dopa = 73.6 ± 3.9). Par la suite, les analyses post-hoc (i.e., test LSD de Fisher) ont identifié que les patients atteints par la maladie de Parkinson avaient des taux d'acceptation moyens supérieurs à ceux des candidats contrôles (Off L-Dopa : $p=0.01$ et On L-Dopa : $p<0.001$). Cependant chez les patients atteints par la maladie de Parkinson, il n'y avait pas de différence significative ($p=0.22$) entre les deux conditions médicamenteuses (**Figure 46.A**).

Par ailleurs, la comparaison des taux d'acceptation des patients sans médication par rapport au groupe contrôle a montré que cet effet était significatif uniquement pour les niveaux bas (Moyenne contrôle = $46.6 \% \pm 4.6$; Moyenne Off L-Dopa = $58.2 \% \pm 5.1$; $p=0.04$) et moyen (Moyenne contrôle = $53.8 \% \pm 3.7$; Moyenne Off L-Dopa = $68.7 \% \pm 4.1$; $p=0.02$). En outre, les patients sous traitement dopaminergique décidaient d'attendre plus souvent pour voir l'image érotique plus longtemps lorsque la valeur subjective était faible (Moyenne contrôle = $46.6 \% \pm 4.6$; Moyenne On L-Dopa = $69.9 \% \pm 5.1$; $p<0.001$) ou moyenne (Moyenne contrôle = $53.8 \% \pm 3.7$; Moyenne On L-Dopa = $78.1 \% \pm 4.1$; $p<0.001$) par rapport aux participants « sains ». Cependant chez les patients atteints par la maladie de Parkinson, il n'y avait pas d'effet de la médication (i.e., quel que soit les comparaisons, $p>0.05$) (**Figure 46.A**).

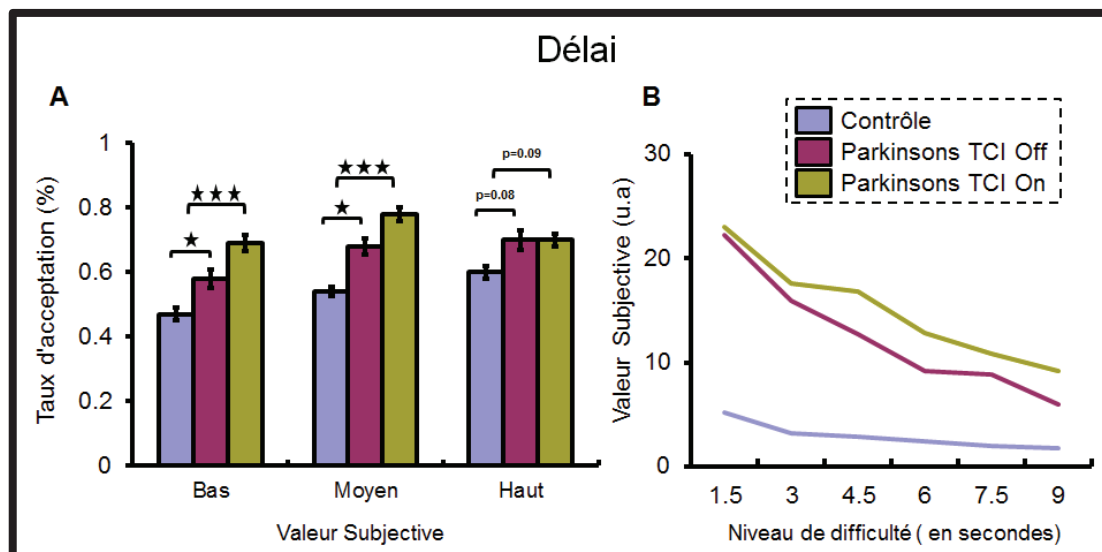


Figure 46 : Données issues du comportement lors de la session d'imagerie par les participants, lors de la condition délai. (A) Taux d'acceptation en fonction du modèle simple de la valeur subjective. Indépendamment du groupe, les taux d'acceptation augmentaient avec la valeur subjective de l'image érotique ($F_{(2,58)} = 5.4$; $p=0.006$). L'analyse montrait que les patients atteints par la maladie de Parkinson acceptaient plus d'attendre ($F_{(2,29)} = 7.5$; $p=0.002$) que les sujets contrôles. (B) Valeur subjective issue du modèle computationnel en fonction du niveau de difficulté. Les patients atteints par la maladie de Parkinson dévaluent moins les récompenses associées à une attente plus longue ($F_{(1,30)} = 7.5$; $p=0.01$). **Légende :** Parkinsons TCI Off : Patients atteints par la maladie de Parkinson avec TCI, sans traitement dopaminergique ; Parkinsons TCI On : Patients atteints par la maladie de Parkinson avec TCI, sous traitement dopaminergique.

En outre, la comparaison statistique du paramètre de *delay discounting*, issu du modèle proposé par Prévost et collaborateurs (2010), indique qu'il existe une différence entre les deux groupes ($F_{(1,30)} = 7.5$; $p=0.01$). Par la suite, l'analyse post-hoc a montré que les patients sous médication (i.e., On L-Dopa) auraient tendance à avoir un paramètre de *delay discounting* plus faible (Moyenne _{contrôle} = 13.5 ± 2.4 ; Moyenne _{On L-Dopa} = 4.6 ± 2.6 ; $p=0.01$) par rapport à celui des sujets sains. Ce profil suggère que les patients avec la maladie de Parkinson et développant une hypersexualité dévalueraient moins les récompenses érotiques associées à une attente plus importante que les sujets contrôles (**Figure 46.B**). Cet effet était également retrouvé lors de la comparaison entre les patients atteints par la maladie de Parkinson en condition Off L-Dopa et les participants sains (Moyenne _{contrôle} = 13.5 ± 2.4 ; Moyenne _{Off L-Dopa} = 5.9 ± 2.6 ; $p=0.04$). Au niveau comportemental, les patients atteints par la maladie de Parkinson ont un taux d'acceptation plus important pour les récompenses érotiques dont les valeurs subjectives sont définies comme basses ou moyennes.

Cependant, chez les patients atteints par la maladie de Parkinson, il n'y avait pas d'effet de la médication ($p=0.72$).

Chapitre III : Maladie de Parkinson et prise de décision

Données imagerie fonctionnelle

Comparaison entre les patients atteints par la maladie de Parkinson et les participants sains

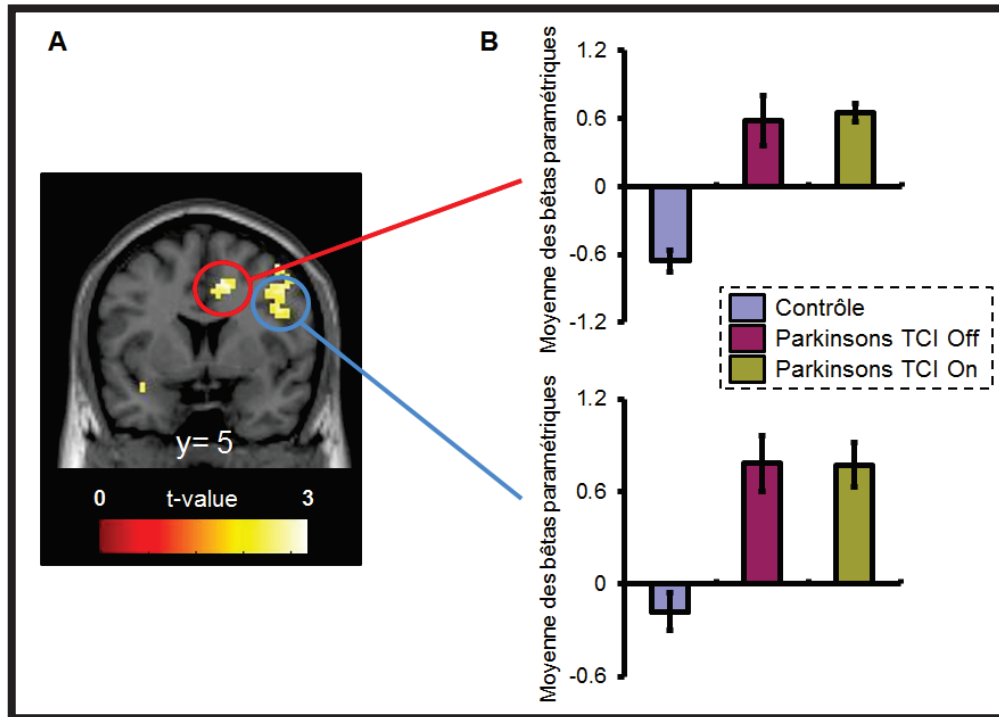


Figure 47 : Différence d'activité dans le cortex cingulaire et frontal latéral. (A) L'ANOVA indiquait une différence significative entre les deux groupes de participants lors de la comparaison des corrélations entre l'activité dans le cortex cingulaire médian et du latéral frontal et la valeur subjective. (B) Les analyses par ROI au pic voxel (i.e., *haut* : cortex cingulaire antérieur (BA 24) : $x=9, y=5, z=43$; *bas* : cortex frontal latéral : $x=45, y=5, z=28$) ont montré une opposition de pattern dans ces structures. En effet, l'activité cérébrale dans ces régions corrélait positivement à la valeur subjective chez les patients atteints par la maladie de Parkinson et développant des troubles du comportement tandis qu'elle l'était négativement chez les participants contrôles (seuil statistique de visualisation : $p<0.005$, non corrigé).

Pour la condition effort, la comparaison statistique des corrélations de l'activité cérébrale avec la valeur subjective montrait une différence entre les deux groupes de participants, dans les cortex cingulaire antérieur (BA 24) et frontal latéral, plus précisément dans les gyri supérieur (BA 6), moyen (BA 44, 46) et précentral (BA 6, 44) droit, ainsi que bilatéralement dans l'inférieur frontal (BA 44, 45) (**Figure 47.A**). Par la suite, les analyses par régions d'intérêts (i.e., ROI) au pic voxel ont indiqué que l'activité cérébrale dans ces structures était négativement corrélée à la valeur subjective chez les sujets sains tandis qu'elle l'était positivement chez les patients atteints par la maladie de Parkinson et développant des TCI (i.e., quelle que soit la médication) (**Figure 47.B**).

En outre, les gyri angulaires (BA 40) et postcentraux (BA 3, 4) bilatéralement, ainsi que le lobule pariétal inférieur (BA 40) et supérieur (BA 40) droit, le thalamus, l'hippocampe

Chapitre III : Maladie de Parkinson et prise de décision

gauche, le precuneus droit (BA 7), le SMA (BA 32) présentaient également des coefficients de corrélation significativement différents.

Effet de la médication

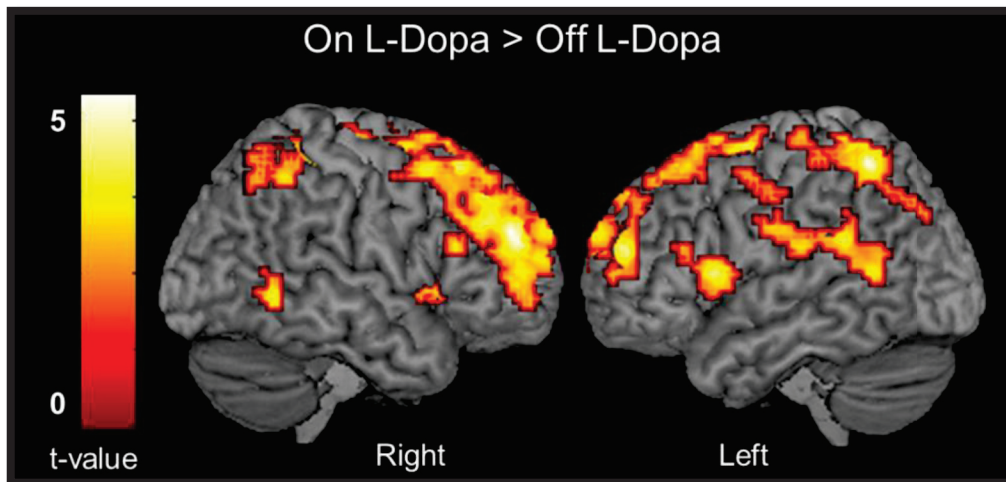


Figure 48 : Effet du traitement dopaminergique chez les patients atteints par la maladie de Parkinson et développant une hypersexualité. La comparaison des corrélations de la valeur subjective avec l'activité BOLD entre les deux conditions médicamenteuses (i.e., On L-Dopa et Off L-Dopa) montrait des différences significatives dans le cortex insulaire gauche, et un large réseau fronto-polaire bilatéral (seuil statistique de visualisation : $p < 0.005$, non corrigé).

La comparaison des deux conditions médicamenteuses chez les patients atteints par la maladie de Parkinson montrait des différences statistiques dans les cortex cingulaire antérieur (BA 24) bilatéraux et dorso-antérieur droit (BA 32) ainsi que dans l'insula gauche. De plus, un large réseau fronto-polaire bilatéral comprenant les gyri frontaux inférieurs (BA 38, 48), moyens (BA 9, 10) et supérieurs (BA 10, 46), présentait des corrélations significativement différentes chez les patients sous traitement dopaminergique (i.e., par rapport à ceux sans traitement) (**Figure 48**).

L'activité cérébrale dans ces structures était positivement corrélée à la valeur subjective de l'image érotique chez les participants atteints par la maladie de Parkinson avec TCI sous traitement dopaminergique tandis qu'elle l'était négativement lors de la session sans L-Dopa (**Figure 49**).

En outre, des différences significatives étaient également observées bilatéralement dans les lobules pariétaux inférieurs (BA 7, 40), supérieurs (BA 7), les gyri supramarginaux (BA 42), pré- (BA 4, 6) et postcentraux (BA 3, 48), temporaux moyen (BA 37) et supérieurs (BA 41, 42) ainsi que dans le precuneus (BA 5, 7) et le SMA (BA 8). Enfin, le lobule paracentral droit, le putamen bilatéral et le thalamus gauche montraient des coefficients de corrélations statistiquement différents.

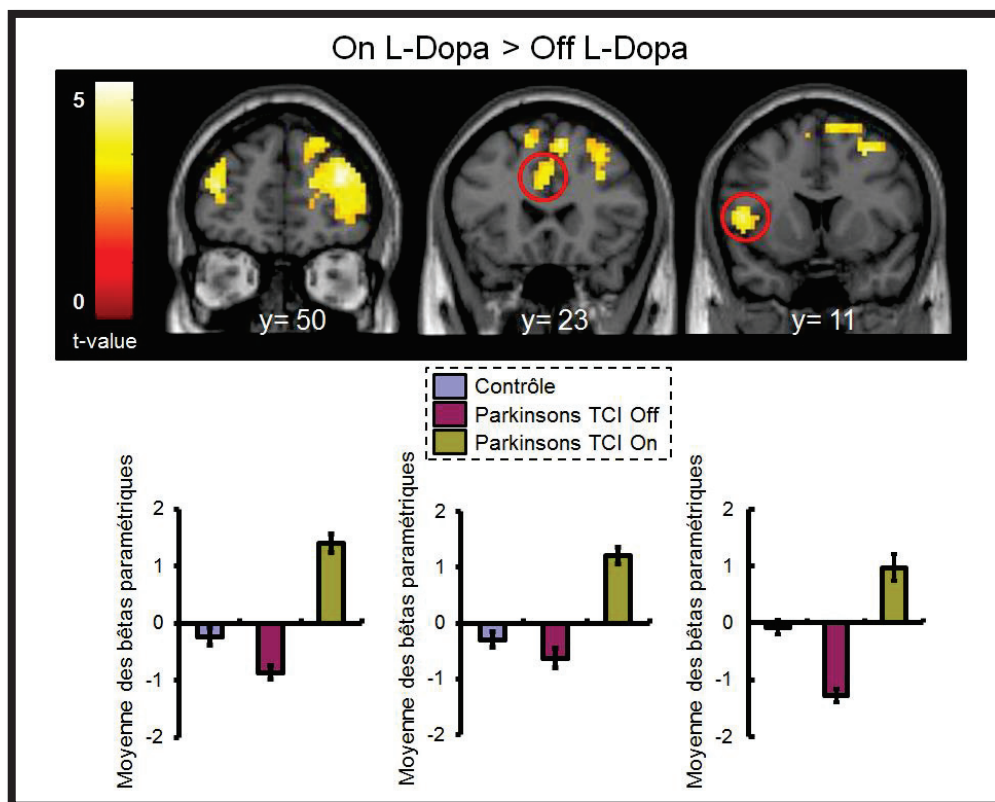


Figure 49 : Effet de la médication dopaminergique chez les patients atteints par la maladie de Parkinson, développant une hypersexualité. La comparaison statistique des corrélations de la valeur subjective avec l'activité BOLD entre les deux conditions (i.e., On L-Dopa et Off L-Dopa) chez les patients atteints par la maladie de Parkinson et développant des TCI indiquait une différence dans (*gauche*) un large réseau fronto-polaire, (*milieu*) le cortex cingulaire dorso-antérieur (BA 32) et (*droite*) dans l'insula gauche. L'analyse des ROI au pic voxel indiquait un pattern d'activité inverse, elle était négativement corrélée à la valeur subjective chez les patients sans traitement dopaminergique et positivement lors de la prise de dopamine (seuil statistique de visualisation : $p < 0.005$, non corrigé).

III.4. Discussion et conclusion

Ce projet d'imagerie cérébrale vise à évaluer les modifications neurobiologiques et comportementales spécifiquement induites par le traitement dopaminergique et la présence de troubles du contrôle des impulsions à l'aide d'une tâche expérimentale évaluant différentes formes de prise de décision. Plus précisément, le but de cette étude est d'évaluer les mécanismes neurophysiopathologiques sous-tendant l'hypersexualité, des dérégulations de la motivation et de la prise de décision, observées chez deux groupes de patients parkinsoniens : l'un souffrant de troubles du contrôles des impulsions et l'autre pas, chacun étant sans ou avec traitement dopaminergique.

Les données comportementales montrent un effet significatif du niveau de la valeur subjective sur le taux d'acceptation (**Figure 45.A, 46.A**) pour les deux conditions (i.e., effort et délai). Ce résultat appuie de nombreuses études qui rapportent un rôle essentiel de

Chapitre III : Maladie de Parkinson et prise de décision

l'évaluation subjective des bénéfices attendus par une récompense et des coûts associés pour l'obtenir (Croxson et al., 2009; Pasquereau and Turner, 2013; Stevens et al., 2005). En effet, l'engagement dirigé vers un but doit aboutir à une satisfaction personnelle. C'est pourquoi lors du processus décisionnel, le traitement des informations disponibles est primordial.

Par ailleurs, les patients atteints par la maladie de Parkinson acceptaient en moyenne plus de s'engager dans un effort (**Figure 45.A**) ou d'attendre (**Figure 46.A**) que les participants sains. Ce comportement pourrait s'apparenter à une forme de consommation excessive et persistante des récompenses associée à une augmentation de la désirabilité et de la salience comme l'ont suggéré auparavant de nombreuses études (O'Sullivan et al., 2011; Okai et al., 2011; Robinson and Berridge, 2000; Steeves et al., 2009). Cette tendance était plus marquée pour les deux premiers niveaux ; c'est-à-dire, pour lesquels la valeur subjective de l'image érotique était considérée comme basse ou moyenne. En outre, nos données comportementales suggèrent que les patients atteints d'une hypersexualité dévalueraient moins les récompenses érotiques (**Figure 45.B**, **Figure 46.B**). Ce résultat est important car ils confirment de précédentes études ayant déjà montré ce profil chez des patients atteints de la maladie de Parkinson et développant une hypersexualité (Voon and Dalley, 2011; Voon et al., 2011b). Ce comportement pourrait être amplifié par le traitement dopaminergique comme le suggère nos données dans la condition effort (**Figure 45.B**), et s'expliquerait par le fait qu'ils surestiment les conséquences de leur décision (Frosini et al., 2010; O'Sullivan et al., 2011; Voon et al., 2010a).

Dans l'étude originale chez des sujets jeunes, lors de la condition effort, l'activité dans le cortex cingulaire antérieur corrélait négativement avec la valeur subjective associée à la forte récompense (Prévost et al., 2010). Cette baisse de l'activité en fonction de la valence hédonique était spécifiquement liée au traitement des informations associées à deux options concurrentes engageant des ressources énergétiques. Plus précisément, l'ACC serait impliqué dans l'évaluation différentielle des bénéfices à s'engager vers un effort physique plus intense aboutissant à une récompense plus importante (i.e., par rapport à ceux menant à une option moins récompensante mais associée à une dépense énergétique moindre). Ces résultats, définissant un rôle du cortex cingulaire antérieur dans l'évaluation de la stratégie adéquate à adopter afin d'obtenir une récompense, sont par ailleurs appuyés par de nombreuses études menées sur des modèles animaux (Kennerley et al., 2009; Rudebeck et al., 2006; Walton et al., 2003, 2006) et chez l'humain (Croxson et al., 2009; Talmi et al., 2009).

Chapitre III : Maladie de Parkinson et prise de décision

L'analyse préliminaire des données de neuroimagerie fonctionnelle montrent chez les participants atteints par la maladie de Parkinson et développant une hypersexualité (i.e., quelle que soit la condition médicamenteuse) un pattern opposé à celui du groupe contrôle (**Figure 47**). En effet, les résultats indiquent que la réponse aux stimuli érotiques, dans les cortex cingulaire antérieur et préfrontal latéral, est positivement corrélée à la valeur subjective. Un dysfonctionnement de ces structures, associées à la motivation à s'engager dans un effort et à la poursuite d'un but (Holroyd and Yeung, 2012; Kounieher et al., 2009; Sallet et al., 2011), favoriserait chez des personnes prédisposées le développement de comportements addictifs et impulsifs (Bari and Robbins, 2013; Ceravolo et al., 2010; Everitt et al., 2008; Goldstein and Volkow, 2011; Santangelo et al., 2013; Voon and Dalley, 2011). Ainsi, nous suggérons que la présentation de stimuli érotiques stimulerait l'activité dans ces régions, ce qui se traduirait par une augmentation de la motivation à s'engager dans un effort physique plus important afin d'obtenir une récompense surestimée.

Ces résultats préliminaires appuient ceux de nombreuses études rapportant une augmentation de l'activité dans ces structures chez les patients atteints de la maladie de Parkinson et développant une hypersexualité (Politis et al., 2013), de pathologies associant des comportements impulsifs (Fleck et al., 2011; Strakowski et al., 2009; Swann et al., 2003) ou addictifs (Goldstein and Volkow, 2011; Naqvi and Bechara, 2009).

En outre, les données comportementales ne montrent pas, pour l'instant, d'effet du traitement sur les taux d'acceptation et ce quelle que soit la condition. En effet, la régulation du traitement dopaminergique se fait sur le long terme afin d'atténuer les manifestations des troubles du contrôle des impulsions (Mamikonyan et al., 2008; Sohtaoğlu et al., 2010). Cependant, chez les patients traités depuis longtemps avec de fortes doses d'agonistes, les symptômes diminueraient sans pour autant disparaître (Sohtaoğlu et al., 2010). Ainsi, un sevrage d'au moins 8 heures pourrait ne pas être suffisant pour entraîner une modification comportementale flagrante qui compenserait celle induite par le traitement dopaminergique sur une longue période de temps.

Toutefois, en fonction de la condition médicamenteuse l'analyse des données d'imagerie fonctionnelle ont montré un pattern d'activité opposé dans l'insula, la région dorso-antérieure droite du cortex cingulaire antérieur et dans un large réseau bilatéral fronto-polaire. En effet dans ces régions, l'activité corrélait positivement à la valeur subjective de l'image érotique lorsque les patients étaient sous traitement dopaminergique et négativement quand ils ne l'étaient pas (**Figure 49**). Chez les participants atteints de la maladie de Parkinson, l'action aiguë de la L-Dopa sur les fonctions cognitives reste controversée (Cools, 2006; Poletti and Bonuccelli, 2012; Ray and Strafella, 2012; Rowe et al., 2008). Cependant,

Chapitre III : Maladie de Parkinson et prise de décision

il semblerait que dans les stades peu avancés, l'apport de dopamine puisse perturber le fonctionnement des structures préfrontales les moins affectées par la maladie de Parkinson (i.e., « *dopaminergic overdose theory* » en anglais). Plus particulièrement, celles dont les afférences proviennent du striatum ventral (Cools, 2006; Delaney et al., 2012; Poletti and Bonuccelli, 2012; Ray and Strafella, 2012; Voon et al., 2011a), ces régions étant associées à de nombreuses composantes du processus décisionnel (Robert et al., 2009).

Nos analyses préliminaires suggèrent que le traitement dopaminergique agit préférentiellement sur le fonctionnement des régions frontales impliquées dans l'apprentissage des conséquences liées à la prise de décision (i.e., cortex fronto-polaire) et celles de la motivation (i.e., insula et ACC). C'est pourquoi, nous proposons que l'activité soutenue dans ces structures induite par la supplémentation dopaminergique pourrait non seulement diminuer les capacités des patients (i.e., atteints par la maladie de Parkinson et développant une hypersexualité) à modifier leur stratégie en cours, en se désengageant à la suite de « *feedbacks* » négatifs (Dagher and Robbins, 2009; Poletti and Bonuccelli, 2012; Reiff and Jost, 2011; Voon et al., 2011a; Weintraub, 2009), mais également stimulerait la motivation à obtenir une récompense sexuelle. En effet, de précédentes études menées sur des modèles animaux ont rapporté que les composés dopaminergiques pouvaient influencer le comportement sexuel (Frohmader et al., 2011). Ces résultats sont, également, en accord avec ceux d'autres études menées chez les patients atteints par la maladie de Parkinson et développant des troubles du contrôle des impulsions (Delaney et al., 2012; Kassubek et al., 2011; Kehagia et al., 2013; Poletti and Bonuccelli, 2012; Santangelo et al., 2013; Weintraub, 2009).

Sur la base de ces premières analyses, nos résultats suggèrent donc que chez des patients prédisposés et développant une hypersexualité, la supplémentation dopaminergique pourrait altérer le processus décisionnel en modifiant l'activité cérébrale dans les régions frontales associées, entre autres à la dévaluation des options coûteuses, lors du processus décisionnel. Cependant, au vu du nombre de participants inclus dans chaque groupe et des comparaisons effectuées, ces résultats préliminaires restent très préliminaires. En effet, il est difficile d'affirmer que les activités observées ne soient pas liées à une atteinte diffuse de la maladie de Parkinson ou à une réponse aigue du traitement dopaminergique. Ces incertitudes pourraient être levées lors de la comparaison directe entre les deux groupes de patients atteints par la maladie de Parkinson ainsi que celles des conditions médicamenteuses.

Discussion Générale et Conclusion

<i>Etude de l'aversion aux inégalités lors de prise de décisions économiques en situation sociale et individuelle</i>	178
<i>Etude de l'influence des hormones stéroïdiennes sur la flexibilité cognitive chez les femmes récemment ménopausées</i>	181
<i>Etude par IRMf des troubles du contrôle des impulsions et du traitement dopaminergique dans la maladie de Parkinson</i>	183

Discussion Générale et Conclusion

Sélectionner une stratégie plutôt qu'une autre relève d'un processus exécutif complexe. En effet, la prise de décision n'est pas le fruit du travail isolé d'un système neuronal unique, mais le travail collaboratif de plusieurs qui tendent vers un objectif commun. Ce processus exécutif n'est pas stable dans l'espace et le temps, de nombreuses afférences endogènes et exogènes peuvent moduler l'activité des structures cérébrales notamment celles associées au système de récompense (Brown and Ridderinkhof, 2009; Mohr et al., 2010; Park and Reuter-Lorenz, 2009; Venkatraman and Huettel, 2012). C'est pourquoi, une décision s'inscrit dans un contexte précis à un instant défini (Bos et al., 2013; Engelmann and Hein, 2013; Palmer and Kristan, 2011; Paulus and Yu, 2012).

Parmi les divers facteurs qui peuvent modifier le processus décisionnel individuel nous avons étudié l'influence du contexte social sur l'aversion à l'iniquité, des hormones stéroïdiennes sur la flexibilité cognitive et enfin de la présence de troubles du contrôle des impulsions chez les patients atteints par la maladie de Parkinson.

Etude de l'aversion aux inégalités lors de prise de décisions économiques en situation sociale et individuelle

Le but de cette étude était de dissocier les mécanismes neuronaux impliqués dans l'aversion à l'iniquité lors d'interactions sociales complexes. Pour cela, nous avons conçu un nouveau paradigme expérimental, basé sur le jeu de l'ultimatum, qui était composé de quatre conditions distinctes. Ainsi, le participant (i.e., qui avait le rôle du « *responder* ») devait accepter ou refuser une offre qui lui était soit directement destinée, soit adressée à son groupe, faite par une personne seule ou un groupe adverse. En outre, nous avons défini l'iniquité relative en nous appuyant sur le concept développé par Fehr et Schmidt (Fehr and Schmidt, 1999) qui stipule que l'aversion à l'inégalité est un paramètre important influençant la prise de décision durant les échanges interpersonnels lors du jeu de l'ultimatum.

Les données comportementales étaient en accord avec celles rapportées par les précédentes études basées sur l'« *ultimatum game* » ; le taux d'acceptation était inversement corrélé à l'iniquité relative (i.e., les offres basses étaient davantage rejetées) (Bolton and Zwick, 1995; Güth et al., 1982; Thaler, 1988).

De plus, ces analyses ont montré deux effets principaux. Le premier lié à l'interaction sociale : les candidats acceptaient davantage d'offres basses (i.e., avec une iniquité relative élevée) quand ils étaient face au groupe adverse (i.e., par rapport aux échanges où ils faisaient face à une personne seule) (**Figure 27**). Au niveau cérébral, cette différence dans les taux d'acceptation pourrait s'expliquer par une baisse de l'activité dans les régions (**Figure 28**) généralement impliquées dans le traitement des offres injustes (Corradi-Dell'acqua et al., 2012; Grecucci et al., 2012; Sanfey et al., 2003; Tabibnia et al.,

Discussion Générale et Conclusion

2008) et l'évaluation des récompenses sociales (Bos et al., 2007; Li et al., 2009; Moretti et al., 2009; Nicolle et al., 2012). En effet, la comparaison des corrélations entre l'iniquité relative et le signal BOLD a permis de mettre en évidence que l'activité dans l'insula et le vmPFC était plus basse quand les participants prenaient une décision face à un groupe (i.e., par rapport au moment où ils devaient le faire face à une personne seule) pour les offres définies comme très injustes (i.e., iniquité relative élevée).

Une augmentation du taux d'acceptation pour les offres considérées comme injustes a, auparavant, été observée lorsque l'activité dans les structures cérébrales, associées au processus décisionnel lors de l'UG, était artificiellement perturbée par rTMS (Knoch et al., 2006; van 't Wout et al., 2005). En outre, les études sur l'influence du stress social sur les aires cérébrales ont rapporté une diminution de l'activité dans les régions frontales (Dedovic et al., 2009; Pruessner et al., 2008). Ainsi, il est légitime de suggérer que l'interaction avec un groupe puisse induire un stress qui s'accompagnerait, au niveau cérébral, d'une baisse de l'activité dans les régions associées à la transgression des normes en vigueur (i.e., insula) et à l'évaluation des conséquences sociales de la décision (i.e., vmPFC).

Néanmoins, durant les échanges économiques, les individus pourraient développer de l'empathie envers les personnes qui composent le groupe opposé (Stahl and Haruvy, 2006). En effet, même si les études comportementales menées sur l'influence de ce facteur sur le processus décisionnel individuel ont rapporté des résultats contradictoires (Bolton et al., 1998; Isaac and Walker, 1988; Stahl and Haruvy, 2006) ; il semblerait, tout de même, que les agents soit prêts à diminuer leurs attentes afin de ne pas défavoriser les autres protagonistes avec qui ils interagissent (Stahl and Haruvy, 2006). C'est pourquoi, dans notre étude, il est difficile de déterminer si la modification comportementale est due à un stress social induit par le face à face avec un groupe ou au développement d'un sentiment d'empathie.

En outre, nos données comportementales montraient un effet significatif de l'issue finale de la prise de décision (i.e., pour le groupe ou pour l'agent), les participants refusaient plus souvent les offres basses (i.e., avec une iniquité relative élevée) quand ils prenaient la décision pour leur groupe (i.e., par rapport à quand ils la prenaient pour eux-mêmes). Ce comportement plus agressif est caractéristique de l'effet de discontinuité interpersonnelle/intergroupe qui indique que les gens se comportent différemment selon qu'ils soient au cœur d'une dyade interpersonnelle ou engagés dans des interactions intergroupes (Insko et al., 2013; Song, 2009; Wildschut and Insko, 2007; Wildschut et al., 2007). Au niveau cérébral, la corrélation entre le signal BOLD et l'iniquité relative montrait que pour les offres basses, la région postérieure de l'insula ainsi que l'amygdale étaient

Discussion Générale et Conclusion

significativement plus activées (**Figure 30**) quand les sujets prenaient une décision pour leur groupe.

De récentes études de neuroimagerie, ont suggéré que la région postérieure de l'insula pourrait être impliquée dans des processus cognitifs de haut niveau, notamment sociaux (Cristofori et al., 2012; Menon and Uddin, 2010; Singer and Lamm, 2009; Singer et al., 2009; Xue et al., 2010), tout comme l'amygdale (Adolphs, 2010; Brown et al., 2006; Hart et al., 2000; Ma et al., 2011; Mitchell et al., 2009; Seymour and Dolan, 2008). Ainsi, l'engagement de ces structures lors du processus décisionnel pourrait se manifester, au niveau comportemental, par une réponse plus émotionnelle et impulsive (i.e., par rapport à une réponse plus adaptée à l'interaction sociale) comme l'ont suggéré de précédents travaux (Lieberman, 2007; Tabibnia et al., 2008).

Toutefois, il est important de ne pas confondre une décision qui est prise en groupe, de celle qui est prise au nom d'un groupe. En effet, pour des raisons techniques, les candidats ne pouvaient pas communiquer avec leurs partenaires durant les échanges économiques. Hors, de nombreuses études ont montré que l'interaction directe avec d'autres agents du réseau pouvait modifier en temps réel la prise de décision individuelle, le consensus collectif étant généralement plus en adéquation avec les prédictions de la théorie des jeux (Ambrus et al., 2009; Bornstein and Yaniv, 1998; Elbittar et al., 2004; Lewis et al., 2012; Song, 2008; Song et al., 2004; Stallen et al., 2013).

Ainsi, nos résultats de neuroimagerie fonctionnelle ont permis de dissocier deux réseaux neuronaux associés à l'aversion à l'iniquité lors du processus décisionnel social. De façon plus intéressante, ils définissent une signature neuronale à l'effet de discontinuité interpersonnelle/intergroupe.

Une évolution de ce paradigme pourrait mettre en évidence la réponse neuronale à l'effet de discontinuité interpersonnelle/intergroupe, en plaçant l'agent, non plus dans le rôle du « *responder* », mais dans celui du « *proposer* ». En outre, le développement d'un protocole de neuroimagerie fonctionnelle pendant lequel le participant peut communiquer en temps réel avec les autres membres permettrait non seulement d'étudier spécifiquement les corrélats neuronaux de la décision de groupe, mais aussi d'évaluer, en fonction du type d'interaction sociale, comment ces derniers évoluent (i.e., notamment ceux liés à l'effet de discontinuité interpersonnelle/intergroupe) pour atteindre le consensus collectif (Ambrus et al., 2009; Insko et al., 2013; Song, 2009). Pour finir, il serait également intéressant de montrer l'impact de la prise de décision sur les autres membres du groupe à l'aide par exemple d'un protocole basé sur la technique de l'« *hyperscanner* » qui enregistre simultanément l'activité cérébrale de deux personnes (Astolfi et al., 2011; Dumas et al., 2011; Hasson et al., 2012).

Discussion Générale et Conclusion

Etude de l'influence des hormones stéroïdiennes sur la flexibilité cognitive chez les femmes récemment ménopausées

Notre seconde étude associant une manipulation pharmacologique à la neuroimagerie fonctionnelle nous a permis d'étudier l'influence d'un traitement hormonal substitutif (i.e., THS), initiée lors d'une période d'action optimale (i.e., «*window of opportunity hypothesis*» en anglais), sur les régions cérébrales impliquées dans la flexibilité cognitive, chez les femmes récemment ménopausées. Pour cela, une cohorte composée de 12 femmes (i.e., âge moyen = 51.8 ± 2.1 ans) récemment ménopausées (i.e., durée depuis le début de la ménopause = 9.6 ± 5.7 mois) a été recrutée. Dès lors, les participantes étaient suivies pendant 4 mois selon une procédure précise et contrebalancée (**Figure 34**). Ainsi pour ce protocole soit elles commençaient par une période s'échelonnant sur une durée de deux mois pendant laquelle elles prenaient un traitement hormonal puis les deux suivants une molécule placebo ou inversement. A la suite de chaque séquence (i.e., sous traitement hormonale ou sous placebo), une session d'imagerie fonctionnelle était effectuée durant laquelle les candidates réalisaient une tâche cognitive permettant d'étudier la flexibilité cognitive (Dreher and Grafman, 2003).

Les données comportementales n'ont pas montré de différences significatives entre les deux conditions médicamenteuses (i.e., sous traitement et sous placebo). Néanmoins, nous avons observé une augmentation de l'activité cérébrale dans le dlPFC et le vlPFC ainsi que dans l'ACC lorsque les participantes étaient sous traitement hormonal (i.e., par rapport à la période où elles étaient sous placebo) (**Figure 39**). Ces résultats sont intéressants car ils suggèrent que lorsque la supplémentation hormonale débute lors d'une fenêtre d'action précise en début de ménopause, elle permettrait d'atténuer le déclin neurocognitif observé chez les personnes âgées et associé en partie à l'altération des fonctions exécutives médiées par le cortex frontal. En effet, la baisse de la concentration d'hormones stéroïdiennes circulants dans le sang, notamment à la suite de la ménopause, expliquerait dans une certaine mesure ce déficit (Daniel, 2012; Maki and Sundermann, 2009; Rocca et al., 2010). Par ailleurs, dans les cas les plus extrêmes, cette diminution des capacités cognitives pourrait être un facteur aggravant de développement de pathologies neuropsychiatriques et neurodégénératives (Henderson and Brinton, 2010; Rocca et al., 2010).

Cependant, notre étude ne teste pas directement l'hypothèse selon laquelle un traitement hormonal a un effet neuroprotecteur s'il est initié pendant une période d'action optimale (Daniel, 2012; Maki and Sundermann, 2009; Rocca et al., 2010) mais s'appuie sur

Discussion Générale et Conclusion

celle-ci pour déterminer l'influence de la supplémentation oestrogénique sur la flexibilité cognitive. En effet, de nombreux travaux ont auparavant rapporté que si le THS débutait tardivement après le début de la ménopause, non seulement il n'avait pas d'effets bénéfiques sur les fonctions cognitives étudiées mais surtout pourrait être néfaste (Baxter et al., 2013; Lethaby et al., 2008; Santen et al., 2010; Sherwin and Henry, 2008).

Toutefois, malgré l'augmentation de l'activité cérébrale que nous avons observée dans les régions frontales associées à la flexibilité cognitive, les données comportementales ne montraient pas de différences significatives entre les deux conditions médicamenteuses (**Figure 35**). Cette divergence entre les données comportementales et de neuroimagerie fonctionnelle a déjà été auparavant rapportée dans de nombreuses études qui ont suggéré que les techniques d'imagerie pouvaient détecter les effets précoces d'une supplémentation hormonale avant qu'ils ne soient observés au niveau comportemental (Maki and Sundermann, 2009). C'est pourquoi, il serait intéressant de faire une étude longitudinale sur le long terme qui permettrait de déterminer non seulement si cet effet est chronique et peut se maintenir dans le temps, mais également le temps nécessaire pour obtenir une amélioration effective, dans la vie de tous les jours, des fonctions cognitives exécutives.

Par ailleurs, il faut garder à l'esprit qu'il existe un « *biais d'utilisateur sain* » (i.e., « *Healthy volunteer' bias* » en anglais) lors de l'inclusion des femmes volontaires. En effet, les candidates qui acceptent de prendre un THS à la ménopause sont généralement en meilleure santé, ont une activité physique et un niveau intellectuel plus élevé que celles n'en prenant pas (Baxter et al., 2013; Boulware et al., 2012; Henderson, 2011; Maki and Henderson, 2012). Ainsi, il est difficile de généraliser nos résultats, et plus globalement ceux obtenus sur les précédentes études menées sur le sujet, à l'ensemble de la population de femmes ménopausées qui pourraient suivre un traitement hormonal car d'autres facteurs entrent parallèlement en jeu.

Hormis la qualité de vie évidente que le traitement hormonal substitutif procure aux femmes ménopausées (Santen et al., 2010; Shafir et al., 2012; Sherwin, 2009), celui-ci pourrait atténuer, s'il débute dans une fenêtre d'action optimale, les effets néfastes du déclin cognitif, observés au cours du vieillissement sain et caractérisés par une diminution des performances de certaines fonctions exécutives indispensables au processus décisionnel. En outre, une supplémentation oestrogénique pourrait également avoir des effets bénéfiques sur les troubles cognitifs liés au système de récompense observés à la suite de la ménopause et qui s'accroissent avec l'âge (Chowdhury et al., 2013; Eppinger et al., 2011; Hämmerer and Eppinger, 2012). En effet, de nombreuses études ont rapporté que les

Discussion Générale et Conclusion

œstrogènes influençaient l'activité ainsi que le métabolisme des neurones dopaminergiques (Dazzi et al., 2007; Gillies and McArthur, 2010; Zhang et al., 2008).

Etude par IRMf des troubles du contrôle des impulsions et du traitement dopaminergique dans la maladie de Parkinson

Notre dernière étude, dont les résultats préliminaires sont présentés dans cette thèse, permettra, à terme, de mettre en évidence à la fois l'influence des troubles du contrôle des impulsions sur le processus décisionnel et celui du traitement L-Dopa, chez des patients atteints par la maladie de Parkinson avec ou sans TCI. Plus précisément, ce protocole cherche à déterminer les corrélats neuronaux engagés lors du processus décisionnel par des patients développant une hypersexualité sous traitement dopaminergique (i.e., par rapport à des patients ne développant pas de TCI, et des participants sains). Pour cela, les participants réalisent une tâche expérimentale articulée autour de récompenses érotiques et évaluant deux formes de prise de décision associées soit à l'engagement vers un effort ou vers l'attente pour l'obtention d'une plus forte récompense (Prévost et al., 2010).

Au niveau comportemental, les patients atteints par la maladie de Parkinson et développant des TCI acceptaient d'avantage (i.e., par rapport aux sujets contrôles) de fournir un effort ou d'attendre, pour voir pendant plus longtemps l'image érotique dont la valeur subjective était faible (**Figure 45.A, Figure 46.B**). Ceci concorde avec un profil d'addiction observé chez les patients développant des troubles du contrôle des impulsions qui repose sur une envie répétée à vouloir consommer des récompenses érotiques et ce même si les valeurs subjectives associées sont faibles (Ambermoon et al., 2011; Ceravolo et al., 2010; Voon et al., 2011a). En effet, les premières analyses des paramètres de discounting (i.e., effort et délai) montrent que les patients dévaluent moins les récompenses associées à un coût élevé (**Figure 45.B, Figure 46.B**) ce qui concorde avec de précédentes études comportementales ayant rapporté que les patients développant une hypersexualité dévaluaient moins les récompenses associées à un coût élevé (Voon and Dalley, 2011; Voon et al., 2011b).

Dans la condition effort, les premiers résultats de l'analyse des données fonctionnelles montrent que les patients atteints par la maladie de Parkinson et développant une hypersexualité (i.e., condition médicamenteuse On et Off L-Dopa confondues) ont une réponse différente aux stimuli érotiques dans les cortex cingulaire antérieur et dorso-lateral préfrontal (**Figure 47**) par rapport aux sujets sains. L'activité dans ces régions cérébrales, qui chez les patients corrélait positivement à la valeur subjective de l'image érotique tandis qu'elle l'était négativement chez les participants sains, pourrait se manifester par une

Discussion Générale et Conclusion

prédisposition à s'engager plus facilement dans un effort (Croxson et al., 2009; Talmi et al., 2009).

Cependant, il est difficile de savoir à l'heure actuelle si cette augmentation de l'activité, en fonction de la valeur subjective, n'est pas liée aux symptômes de cette neuropathologie dégénérative. En effet, ces derniers sont essentiellement moteurs, il est donc possible que les patients surestiment les récompenses associées à un effort physique.

En outre, la comparaison des deux conditions médicamenteuses a montré une corrélation opposée (i.e., positive en On et négative en Off L-Dopa) entre la valeur subjective de l'image érotique et l'activité dans l'insula, la région dorso-antérieure droite du cortex cingulaire antérieur et dans un large réseau bilatéral fronto-polaire (**Figure 49**). Chez des patients prédisposés, ce pattern d'activation pourrait non seulement accentuer le processus motivationnel latent à s'engager dans un effort afin d'obtenir une récompense érotique mais aussi altérer de nombreuses composantes du processus décisionnel, notamment celles associées à l'apprentissage par « *feedback* » (i.e., « *reverse learning* » en anglais) (Dagher and Robbins, 2009; Poletti and Bonuccelli, 2012; Reiff and Jost, 2011; Voon et al., 2011a; Weintraub, 2009).

Néanmoins, pour l'heure, il est difficile de dissocier l'effet aigu, associé à la prise du traitement dopaminergique, de la présence de troubles du contrôle des impulsions chez les patients atteints par la maladie de parkinson. La comparaison directe avec le second groupe de patients atteints par la maladie de Parkinson et ne développant pas d'hypersexualité, permettra certainement de lever cette incertitude.

Toutefois, ce modèle qui nous permet d'expliquer la prise de décision lors de la condition effort, ne montre pas de résultats significatifs dans celle d'attente. Il est possible que cette divergence dans l'analyse des données fonctionnelles puisse être expliquée par une modification de la stratégie décisionnelle lors de la seconde condition (i.e., celle d'attente). Pour remédier à ce manque de résultat, une approche par régions d'intérêts, notamment dans le vmPFC et le striatum (i.e., noyau caudé) dont l'activité corrélait positivement à la valeur subjective dans la condition d'attente lors de l'étude chez les sujets jeunes (Prévost et al., 2010), serait par la suite une approche à privilégier.

De plus, une analyse comportementale des paramètres du décours temporel de la courbe d'effort (i.e., vitesse d'atteinte au pic, durée de l'initiation du mouvement, pente de déploiement de la force) sera, par la suite, un objectif intéressant à étudier. En effet, des différences de motivation ainsi que de déploiement de la stratégie afin d'obtenir la récompense érotique, pourraient être observées entre les différents groupes et les conditions médicamenteuses (Baraduc et al., 2013).

Discussion Générale et Conclusion

Comme nous l'avons précisé, les résultats présentés ici sont préliminaires et soumis à de nombreux facteurs confondants. Cependant, s'ils se précisent, ils donneront lieu à une meilleure prise en charge des patients atteints par la maladie de Parkinson et développant des troubles du contrôle des impulsions, plus particulièrement une hypersexualité. En effet, la totalité de nos observations permettra une meilleure compréhension des phénomènes d'altération de la prise de décision influencés par non seulement la présence de troubles du contrôle des impulsions mais aussi le traitement par agonistes dopaminergiques.

Références

Références

- Abdelgadir, S.E., Roselli, C.E., Choate, J.V., and Resko, J.A. (1999). Androgen receptor messenger ribonucleic acid in brains and pituitaries of male rhesus monkeys: studies on distribution, hormonal control, and relationship to luteinizing hormone secretion. *Biol. Reprod.* 60, 1251–1256.
- Adell, A., and Artigas, F. (2004). The somatodendritic release of dopamine in the ventral tegmental area and its regulation by afferent transmitter systems. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 28, 415–431.
- Adolphs, R. (2010). What does the amygdala contribute to social cognition? *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1191, 42–61.
- Adolphs, R., Tranel, D., and Damasio, A.R. (1998). The human amygdala in social judgment. *Nature* 393, 470–474.
- Agmo, A. (1999). Sexual motivation--an inquiry into events determining the occurrence of sexual behavior. *Behav. Brain Res.* 105, 129–150.
- Alan, D., Styles, E.A., and Hsieh, S. (1994). Shifting intentional set: Exploring the dynamic control of tasks. In *Attention and Performance 15: Conscious and Nonconscious Information Processing*, C. Umilt, and M. Moscovitch, eds. (Cambridge, MA, US: The MIT Press), pp. 421–452.
- Amalric, M., and Koob, G.F. (1993). Functionally selective neurochemical afferents and efferents of the mesocorticolimbic and nigrostriatal dopamine system. *Prog. Brain Res.* 99, 209–226.
- Ambermoon, P., Carter, A., Hall, W.D., Dissanayaka, N.N.W., and O'Sullivan, J.D. (2011). Impulse control disorders in patients with Parkinson's disease receiving dopamine replacement therapy: evidence and implications for the addictions field. *Addict. Abingdon Engl.* 106, 283–293.
- Ambrus, A., Greiner, B., and Pathak, P. (2009). Group Versus Individual Decision-Making: Is there a shift? (Institute for Advanced Study, School of Social Science).
- Amieva, H., Lafont, S., Rouch-Leroyer, I., Rainville, C., Dartigues, J.-F., Orgogozo, J.-M., and Fabrigoule, C. (2004). Evidencing inhibitory deficits in Alzheimer's disease through interference effects and shifting disabilities in the Stroop test. *Arch. Clin. Neuropsychol. Off. J. Natl. Acad. Neuropsychol.* 19, 791–803.
- Anderson, G.L., Limacher, M., Assaf, A.R., Bassford, T., Beresford, S.A.A., Black, H., Bonds, D., Brunner, R., Brzyski, R., Caan, B., et al. (2004). Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 291, 1701–1712.
- Andrés, P., Guerrini, C., Phillips, L.H., and Perfect, T.J. (2008). Differential effects of aging on executive and automatic inhibition. *Dev. Neuropsychol.* 33, 101–123.
- Apicella, P., Ravel, S., Deffains, M., and Legallet, E. (2011). The role of striatal tonically active neurons in reward prediction error signaling during instrumental task performance. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 31, 1507–1515.
- Del Arco, A., and Mora, F. (2009). Neurotransmitters and prefrontal cortex-limbic system interactions: implications for plasticity and psychiatric disorders. *J. Neural Transm. Vienna Austria 1996* 116, 941–952.
- Ardouin, C., Chéreau, I., Llorca, P.-M., Lhommée, E., Durif, F., Pollak, P., and Krack, P. (2009). Évaluation des troubles comportementaux hyper- et hypodopaminergiques dans la maladie de Parkinson. *Rev. Neurol. (Paris)* 165, 845–856.
- Arias-Carrión, O., and Pöppel, E. (2007). Dopamine, learning, and reward-seeking behavior. *Acta Neurobiol. Exp. (Warsz.)* 67, 481–488.
- Artigas, F. (2010). The prefrontal cortex: a target for antipsychotic drugs. *Acta Psychiatr. Scand.* 121, 11–21.
- Asaad, W.F., and Eskandar, E.N. (2011). Encoding of Both Positive and Negative Reward Prediction Errors by Neurons of the Primate Lateral Prefrontal Cortex and Caudate Nucleus. *J. Neurosci.* 31, 17772–17787.
- Asch, S.E. (1955). Opinions and Social Pressure. *Sci. Am.* 193, 31–35.

Références

- Asch, S.E. (1956). Studies of independence and conformity: I. A minority of one against a unanimous majority. *Psychol. Monogr. Gen. Appl.* 70, 1–70.
- Ashburner, J., and Friston, K.J. (1999). Nonlinear spatial normalization using basis functions. *Hum. Brain Mapp.* 7, 254–266.
- Astolfi, L., Toppi, J., De Vico Fallani, F., Vecchiato, G., Cincotti, F., Wilke, C., Yuan, H., Mattia, D., Salinari, S., He, B., et al. (2011). Imaging the Social Brain by Simultaneous Hyperscanning during Subject Interaction. *IEEE Intell. Syst.* 26, 38–45.
- Atkinson, J.W., and Birch, D. (1970). *The Dynamics of Action* (John Wiley & Sons Inc).
- Atkinson, J.W., and Litwin, G.H. (1960). Achievement motive and test anxiety conceived as motive to approach success and motive to avoid failure. *J. Abnorm. Soc. Psychol.* 60, 52–63.
- Avanzi, M., Baratti, M., Cabrini, S., Uber, E., Brighetti, G., and Bonfà, F. (2006). Prevalence of pathological gambling in patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 21, 2068–2072.
- Axelrod, R.K. (1984). *The Evolution of Cooperation* (BasicBooks).
- Bäckman, L., Jones, S., Berger, A.-K., Laukka, E.J., and Small, B.J. (2004). Multiple cognitive deficits during the transition to Alzheimer's disease. *J. Intern. Med.* 256, 195–204.
- Bäckman, L., Jones, S., Berger, A.-K., Laukka, E.J., and Small, B.J. (2005). Cognitive impairment in preclinical Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neuropsychology* 19, 520–531.
- Badre, D. (2012). Opening the gate to working memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 109, 19878–19879.
- De Baene, W., and Brass, M. (2013). Switch probability context (in)sensitivity within the cognitive control network. *NeuroImage* 77, 207–214.
- Bailey, M.E., Wang, A.C.J., Hao, J., Janssen, W.G.M., Hara, Y., Dumitriu, D., Hof, P.R., and Morrison, J.H. (2011). Interactive effects of age and estrogen on cortical neurons: implications for cognitive aging. *Neuroscience* 191, 148–158.
- Balleine, B.W., Delgado, M.R., and Hikosaka, O. (2007). The role of the dorsal striatum in reward and decision-making. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 27, 8161–8165.
- Balleine, B.W., Liljeholm, M., and Ostlund, S.B. (2009). The integrative function of the basal ganglia in instrumental conditioning. *Behav. Brain Res.* 199, 43–52.
- Baller, E.B., Wei, S.-M., Kohn, P.D., Rubinow, D.R., Alarcón, G., Schmidt, P.J., and Berman, K.F. (2013). Abnormalities of dorsolateral prefrontal function in women with premenstrual dysphoric disorder: a multimodal neuroimaging study. *Am. J. Psychiatry* 170, 305–314.
- Balliet, D. (2010). Communication and Cooperation in Social Dilemmas: A Meta-Analytic Review. *J. Confl. Resolut.* 54, 39–57.
- Banaji, M.R., and Prentice, D.A. (1994). The Self in Social Contexts. *Annu. Rev. Psychol.* 45, 297–332.
- Bandura, A. (1969). *Principles of behavior modification*. (New York: Holt, Rinehart and Winston).
- Bandura, A., Ross, D., and Ross, S.A. (1961). Transmission of aggression through imitation of aggressive models. *J. Abnorm. Soc. Psychol.* 63, 575–582.
- Baraduc, P., Thobois, S., Gan, J., Broussolle, E., and Desmurget, M. (2013). A common optimization principle for motor execution in healthy subjects and parkinsonian patients. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 33, 665–677.
- Barbey, A.K., Koenigs, M., and Grafman, J. (2012). Dorsolateral prefrontal contributions to human working memory. *Cortex J. Devoted Study Nerv. Syst. Behav.*

Références

- Bargh, J.A., Schwader, K.L., Hailey, S.E., Dyer, R.L., and Boothby, E.J. (2012). Automaticity in social-cognitive processes. *Trends Cogn. Sci.* 16, 593–605.
- Bari, A., and Robbins, T.W. (2013). Inhibition and impulsivity: Behavioral and neural basis of response control. *Prog. Neurobiol.*
- Barone, P., Aarsland, D., Burn, D., Emre, M., Kulisevsky, J., and Weintraub, D. (2011). Cognitive impairment in nondemented Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 26, 2483–2495.
- Barrett, L.F., Mesquita, B., Ochsner, K.N., and Gross, J.J. (2007a). The experience of emotion. *Annu. Rev. Psychol.* 58, 373–403.
- Barrett, L.F., Lindquist, K.A., Bliss-Moreau, E., Duncan, S., Gendron, M., Mize, J., and Brennan, L. (2007b). Of Mice and Men: Natural Kinds of Emotions in the Mammalian Brain? A Response to Panksepp and Izard. *Perspect. Psychol. Sci. J. Assoc. Psychol. Sci.* 2, 297.
- Bartholomeusz, C.F., Wesnes, K.A., Kulkarni, J., Vitetta, L., Croft, R.J., and Nathan, P.J. (2008). Estradiol treatment and its interaction with the cholinergic system: effects on cognitive function in healthy young women. *Horm. Behav.* 54, 684–693.
- Basten, U., Biele, G., Heekeren, H.R., and Fiebach, C.J. (2010). How the brain integrates costs and benefits during decision making. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107, 21767–21772.
- Baumgartner, T., Götte, L., Gügler, R., and Fehr, E. (2012). The mentalizing network orchestrates the impact of parochial altruism on social norm enforcement. *Hum. Brain Mapp.* 33, 1452–1469.
- Baxter, M.G., Roberts, M.T., Gee, N.A., Lasley, B.L., Morrison, J.H., and Rapp, P.R. (2013). Multiple clinically relevant hormone therapy regimens fail to improve cognitive function in aged ovariectomized rhesus monkeys. *Neurobiol. Aging.*
- Bayer, U., and Erdmann, G. (2008). The influence of sex hormones on functional cerebral asymmetries in postmenopausal women. *Brain Cogn.* 67, 140–149.
- Bayer, U., and Hausmann, M. (2009). Estrogen therapy affects right hemisphere functioning in postmenopausal women. *Horm. Behav.* 55, 228–234.
- Bayer, U., and Hausmann, M. (2011a). Estrogen treatment affects brain functioning after menopause. *Menopause Int.* 17, 148–152.
- Bayer, U., and Hausmann, M. (2011b). Sex hormone therapy and functional brain plasticity in postmenopausal women. *Neuroscience.*
- Baylé, F.J., Bourdel, M.C., Caci, H., Gorwood, P., Chignon, J.M., Adés, J., and Léo, H. (2000). [Factor analysis of french translation of the Barratt impulsivity scale (BIS-10)]. *Can. J. Psychiatry Rev. Can. Psychiatr.* 45, 156–165.
- Bayliss, A.P., and Tipper, S.P. (2006). Predictive Gaze Cues and Personality Judgments: Should Eye Trust You? *Psychol. Sci.* 17, 514–520.
- Beaulieu, J.-M., and Gainetdinov, R.R. (2011). The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacol. Rev.* 63, 182–217.
- Becker, J.B., Arnold, A.P., Berkley, K.J., Blaustein, J.D., Eckel, L.A., Hampson, E., Herman, J.P., Marts, S., Sadee, W., Steiner, M., et al. (2005). Strategies and methods for research on sex differences in brain and behavior. *Endocrinology* 146, 1650–1673.
- Belleville, S., Rouleau, N., and Caza, N. (1998). Effect of normal aging on the manipulation of information in working memory. *Mem. Cognit.* 26, 572–583.
- Bender, A.R., and Raz, N. (2012). Age-related differences in memory and executive functions in healthy APOE $\epsilon 4$ carriers: the contribution of individual differences in prefrontal volumes and systolic blood pressure. *Neuropsychologia* 50, 704–714.

Références

- De Beni, R., and Palladino, P. (2004). Decline in working memory updating through ageing: intrusion error analyses. *Mem. Hove Engl.* 12, 75–89.
- Berent-Spillson, A., Persad, C.C., Love, T., Tkaczyk, A., Wang, H., Reame, N.K., Frey, K.A., Zubieta, J.-K., and Smith, Y.R. (2010). Early menopausal hormone use influences brain regions used for visual working memory. *Menopause New York N* 17, 692–699.
- Berent-Spillson, A., Persad, C.C., Love, T., Sowers, M., Randolph, J.F., Zubieta, J.-K., and Smith, Y.R. (2012). Hormonal Environment Affects Cognition Independent of Age during the Menopause Transition. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 97, E1686–E1694.
- Berlyne, D.E. (1950). Novelty and curiosity as determinants of exploratory behaviour. *Br. J. Psychol. Gen. Sect.* 41, 68–80.
- Berman, K.F., Schmidt, P.J., Rubinow, D.R., Danaceau, M.A., Van Horn, J.D., Esposito, G., Ostrem, J.L., and Weinberger, D.R. (1997). Modulation of cognition-specific cortical activity by gonadal steroids: a positron-emission tomography study in women. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 94, 8836–8841.
- Bernhardt, B.C., and Singer, T. (2012). The neural basis of empathy. *Annu. Rev. Neurosci.* 35, 1–23.
- Berridge, K.C. (2009). “Liking” and “wanting” food rewards: brain substrates and roles in eating disorders. *Physiol. Behav.* 97, 537–550.
- Berridge, K.C. (2012). From prediction error to incentive salience: mesolimbic computation of reward motivation. *Eur. J. Neurosci.* 35, 1124–1143.
- Berridge, K.C., and Kringelbach, M.L. (2008). Affective neuroscience of pleasure: reward in humans and animals. *Psychopharmacology (Berl.)* 199, 457–480.
- Berridge, K.C., and Kringelbach, M.L. (2013). Neuroscience of affect: brain mechanisms of pleasure and displeasure. *Curr. Opin. Neurobiol.*
- Berridge, K.C., and Valenstein, E.S. (1991). What psychological process mediates feeding evoked by electrical stimulation of the lateral hypothalamus? *Behav. Neurosci.* 105, 3–14.
- Berridge, K.C., Robinson, T.E., and Aldridge, J.W. (2009). Dissecting components of reward: “liking”, “wanting”, and learning. *Curr. Opin. Pharmacol.* 9, 65–73.
- Berridge, K.C., Ho, C.-Y., Richard, J.M., and DiFeliceantonio, A.G. (2010). The tempted brain eats: pleasure and desire circuits in obesity and eating disorders. *Brain Res.* 1350, 43–64.
- Bertolucci-D’Angio, M., Serrano, A., and Scatton, B. (1990). Mesocorticolimbic dopaminergic systems and emotional states. *J. Neurosci. Methods* 34, 135–142.
- Bimonte, H.A., and Denenberg, V.H. (1999). Estradiol facilitates performance as working memory load increases. *Psychoneuroendocrinology* 24, 161–173.
- Bishop, N.A., Lu, T., and Yankner, B.A. (2010). Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. *Nature* 464, 529–535.
- Bissonette, G.B., Burton, A.C., Gentry, R.N., Goldstein, B.L., Hearn, T.N., Barnett, B.R., Kashtelyan, V., and Roesch, M.R. (2013a). Separate populations of neurons in ventral striatum encode value and motivation. *PloS One* 8, e64673.
- Bissonette, G.B., Powell, E.M., and Roesch, M.R. (2013b). Neural structures underlying set-shifting: Roles of medial prefrontal cortex and anterior cingulate cortex. *Behav. Brain Res.* 250, 91–101.
- Bixo, M., Bäckström, T., Winblad, B., and Andersson, A. (1995). Estradiol and testosterone in specific regions of the human female brain in different endocrine states. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 55, 297–303.

Références

- Bjorklund, D.F., and Harnishfeger, K.K. (1995). The evolution of inhibition mechanisms and their role in human cognition and behavior. In *Interference and Inhibition in Cognition*, F.N. Dempster, and C.J. Brainerd, eds. (San Diego, CA, US: Academic Press), pp. 141–173.
- Black, D.W., Shaw, M., and Blum, N. (2010). Pathological gambling and compulsive buying: do they fall within an obsessive-compulsive spectrum? *Dialogues Clin. Neurosci.* 12, 175.
- Blacker, D., Lee, H., Muzikansky, A., Martin, E.C., Tanzi, R., McArdle, J.J., Moss, M., and Albert, M. (2007). Neuropsychological measures in normal individuals that predict subsequent cognitive decline. *Arch. Neurol.* 64, 862–871.
- Blair, M., Vadaga, K.K., Shuchat, J., and Li, K.Z.H. (2011). The role of age and inhibitory efficiency in working memory processing and storage components. *Q. J. Exp. Psychol.* 2006 64, 1157–1172.
- Blount, S. (1995). When Social Outcomes Aren't Fair: The Effect of Causal Attributions on Preferences. *Organ. Behav. Hum. Decis. Process.* 63, 131–144.
- Boccardi, M., Ghidoni, R., Govoni, S., Testa, C., Benussi, L., Bonetti, M., Binetti, G., and Frisoni, G.B. (2006). Effects of hormone therapy on brain morphology of healthy postmenopausal women: a Voxel-based morphometry study. *Menopause New York N* 13, 584–591.
- Bohnen, N.I., and Albin, R.L. (2011). White matter lesions in Parkinson disease. *Nat. Rev. Neurol.* 7, 229–236.
- Bolam, J.P., Hanley, J.J., Booth, P.A.C., and Bevan, M.D. (2000). Synaptic organisation of the basal ganglia. *J. Anat.* 196, 527–542.
- Bolton, G.E., and Ockenfels, A. (2000). ERC: A Theory of Equity, Reciprocity, and Competition. *Am. Econ. Rev.* 90, 166–193.
- Bolton, G.E., and Zwick, R. (1995). Anonymity versus Punishment in Ultimatum Bargaining. *Games Econ. Behav.* 10, 95–121.
- Bolton, G.E., Katok, E., and Zwick, R. (1998). Dictator game giving: Rules of fairness versus acts of kindness. *Int. J. Game Theory* 27, 269–299.
- Bond, R. (2005). Group Size and Conformity. *Group Process. Intergroup Relations* 8, 331–354.
- Bond, R., and Smith, P.B. (1996). Culture and conformity: A meta-analysis of studies using Asch's (1952b, 1956) line judgment task. *Psychol. Bull.* 119, 111.
- Borghesani, P.R., Madhyastha, T.M., Aylward, E.H., Reiter, M.A., Swarny, B.R., Warner Schaie, K., and Willis, S.L. (2013). The association between higher order abilities, processing speed, and age are variably mediated by white matter integrity during typical aging. *Neuropsychologia* 51, 1435–1444.
- Bornstein, G., and Yaniv, I. (1998). Individual and group behavior in the ultimatum game: Are groups more "rational" players? *Exp. Econ.* 1, 101–108.
- Bos, W. van den, and Güroğlu, B. (2009). The Role of the Ventral Medial Prefrontal Cortex in Social Decision Making. *J. Neurosci.* 29, 7631–7632.
- Bos, R. van den, Jolles, J.W., and Homberg, J.R. (2013). Social modulation of decision-making: a cross-species review. *Front. Hum. Neurosci.* 7, 301.
- Bos, W. van den, McClure, S.M., Harris, L.T., Fiske, S.T., and Cohen, J.D. (2007). Dissociating affective evaluation and social cognitive processes in the ventral medial prefrontal cortex. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* 7, 337–346.
- Boulware, M.I., Kent, B.A., and Frick, K.M. (2012). The impact of age-related ovarian hormone loss on cognitive and neural function. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 10, 165–184.

Références

- Bourdain, F., Tir, M., and Trocello, J.-M. (2012). Les syndromes parkinsoniens : de l'analyse sémiologique au diagnostic nosologique. *Rev. Médecine Interne*.
- Bourdy, R., and Barrot, M. (2012). A new control center for dopaminergic systems: pulling the VTA by the tail. *Trends Neurosci.* 35, 681–690.
- Bourque, M., Dluzen, D.E., and Di Paolo, T. (2011). Male/Female differences in neuroprotection and neuromodulation of brain dopamine. *Front. Endocrinol.* 2, 35.
- Boyd, K.N., and Mailman, R.B. (2012). Dopamine receptor signaling and current and future antipsychotic drugs. *Handb. Exp. Pharmacol.* 53–86.
- Boyd, R., and Richerson, P.J. (1987). The evolution of ethnic markers. *Cult. Anthr.* 2, 65–79.
- Brass, M., Ruge, H., Meiran, N., Rubin, O., Koch, I., Zysset, S., Prinz, W., and von Cramon, D.Y. (2003). When the same response has different meanings: recoding the response meaning in the lateral prefrontal cortex. *Neuroimage* 20, 1026–1031.
- Braver, T.S., Paxton, J.L., Locke, H.S., and Barch, D.M. (2009). Flexible neural mechanisms of cognitive control within human prefrontal cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 106, 7351–7356.
- Breier, A., Su, T.-P., Saunders, R., Carson, R.E., Kolachana, B.S., Bartolomeis, A. de, Weinberger, D.R., Weisenfeld, N., Malhotra, A.K., Eckelman, W.C., et al. (1997). Schizophrenia is associated with elevated amphetamine-induced synaptic dopamine concentrations: Evidence from a novel positron emission tomography method. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 94, 2569–2574.
- Brent, L.J.N., Lehmann, J., and Ramos-Fernández, G. (2011). Social network analysis in the study of nonhuman primates: a historical perspective. *Am. J. Primatol.* 73, 720–730.
- Brett, M., Anton, J.-L., Valabregue, R., and Poline, J.-B. (2002). Region of interest analysis using the MarsBar toolbox for SPM 99. *Neuroimage* 16, S497.
- Brinton, R.D. (2009). Estrogen-induced plasticity from cells to circuits: predictions for cognitive function. *Trends Pharmacol. Sci.* 30, 212–222.
- Broen, M., Duits, A., Visser-Vandewalle, V., Temel, Y., and Winogrodzka, A. (2011). Impulse control and related disorders in Parkinson's disease patients treated with bilateral subthalamic nucleus stimulation: a review. *Parkinsonism Relat. Disord.* 17, 413–417.
- Brooks, D.J. (2012). Parkinson's disease: Diagnosis. *Parkinsonism Relat. Disord.* 18, *Supplement 1*, S31–S33.
- Brown, S.B.R.E., and Ridderinkhof, K.R. (2009). Aging and the neuroeconomics of decision making: A review. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* 9, 365–379.
- Brown, L.M., Bradley, M.M., and Lang, P.J. (2006). Affective reactions to pictures of ingroup and outgroup members. *Biol. Psychol.* 71, 303–311.
- Brown, T.J., Sharma, M., Heisler, L.E., Karsan, N., Walters, M.J., and MacLusky, N.J. (1995). In vitro labeling of gonadal steroid hormone receptors in brain tissue sections. *Steroids* 60, 726–737.
- Brozoski, T.J., Brown, R.M., Rosvold, H.E., and Goldman, P.S. (1979). Cognitive deficit caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkey. *Science* 205, 929–932.
- Buckholtz, J.W., Asplund, C.L., Dux, P.E., Zald, D.H., Gore, J.C., Jones, O.D., and Marois, R. (2008). The Neural Correlates of Third-Party Punishment. *Neuron* 60, 930–940.
- Bucur, B., Madden, D.J., Spaniol, J., Provenzale, J.M., Cabeza, R., White, L.E., and Huettel, S.A. (2008). Age-related slowing of memory retrieval: contributions of perceptual speed and cerebral white matter integrity. *Neurobiol. Aging* 29, 1070–1079.

Références

- Budygin, E.A., Park, J., Bass, C.E., Grinevich, V.P., Bonin, K.D., and Wightman, R.M. (2012). Aversive stimulus differentially triggers subsecond dopamine release in reward regions. *Neuroscience* 201, 331–337.
- Burke, S.N., and Barnes, C.A. (2006). Neural plasticity in the ageing brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 7, 30–40.
- Bush, R.R., and Mosteller, F. (1951). A mathematical model for simple learning. *Psychol. Rev.* 58, 313–323.
- Cabanac, M. (2010). *The Fifth Influence: Or, The Dialectics of Pleasure* (iUniverse.com).
- Cacioppo, J.T., and Hawkley, L.C. (2009). Perceived social isolation and cognition. *Trends Cogn. Sci.* 13, 447–454.
- Camerer, C.F., Loewenstein, G., and Rabin, M. (2011). *Advances in behavioral economics* (Princeton University Press).
- Campbell-Meiklejohn, D.K., Bach, D.R., Roepstorff, A., Dolan, R.J., and Frith, C.D. (2010a). How the Opinion of Others Affects Our Valuation of Objects. *Curr. Biol.* 20, 1165–1170.
- Campbell-Meiklejohn, D.K., Bach, D.R., Roepstorff, A., Dolan, R.J., and Frith, C.D. (2010b). How the Opinion of Others Affects Our Valuation of Objects. *Curr. Biol.* 20, 1165–1170.
- Cansino, S., Hernández-Ramos, E., Estrada-Manilla, C., Torres-Trejo, F., Martínez-Galindo, J.G., Ayala-Hernández, M., Gómez-Fernández, T., Osorio, D., Cedillo-Tinoco, M., Garcés-Flores, L., et al. (2013). The decline of verbal and visuospatial working memory across the adult life span. *Age Dordr. Neth.*
- Cantin, S., Krainik, A., Fraix, V., Savoye, P.-Y., Troprès, I., Chabardès, S., Seigneuret, E., Warnking, J., Pinto, S., Grand, S., et al. (2008). Intérêts de l'IRM dans la prise en charge des syndromes parkinsoniens. *Feuill. Radiol.* 48, 291–302.
- Cantin, S., Krainik, A., Fraix, V., Jiang, Z., Fleury, V., Troprès, I., Seigneuret, E., Warnking, J., Pinto, S., Grand, S., et al. (2010). IRM morphologique dans les syndromes parkinsoniens. *Prat. Neurol. - FMC* 1, 135–144.
- Cardinal, R.N., Winstanley, C.A., Robbins, T.W., and Everitt, B.J. (2004). Limbic corticostriatal systems and delayed reinforcement. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1021, 33–50.
- Carlezon, W.A., Jr, and Thomas, M.J. (2009). Biological substrates of reward and aversion: a nucleus accumbens activity hypothesis. *Neuropharmacology* 56 Suppl 1, 122–132.
- Carpenter, S.M., and Yoon, C. (2011). Aging and consumer decision making. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1235, E1–E12.
- Carr, G.D., and White, N.M. (1983). Conditioned place preference from intra-accumbens but not intra-caudate amphetamine injections. *Life Sci.* 33, 2551–2557.
- Carrière, N., Kreisler, A., Dujardin, K., Destée, A., and Defebvre, L. (2012). Troubles du contrôle des impulsions associés à la maladie de Parkinson : étude d'une cohorte de 35 patients. *Rev. Neurol. (Paris)* 168, 143–151.
- Cepeda, N.J., Kramer, A.F., and Gonzalez de Sather, J.C. (2001). Changes in executive control across the life span: examination of task-switching performance. *Dev. Psychol.* 37, 715–730.
- Ceravolo, R., Frosini, D., Rossi, C., and Bonuccelli, U. (2009). Impulse control disorders in Parkinson's disease: definition, epidemiology, risk factors, neurobiology and management. *Parkinsonism Relat. Disord.* 15 Suppl 4, S111–115.
- Ceravolo, R., Frosini, D., Rossi, C., and Bonuccelli, U. (2010). Spectrum of addictions in Parkinson's disease: from dopamine dysregulation syndrome to impulse control disorders. *J. Neurol.* 257, S276–283.
- Charlton, R.A., Barrick, T.R., McIntyre, D.J., Shen, Y., O'Sullivan, M., Howe, F.A., Clark, C.A., Morris, R.G., and Markus, H.S. (2006). White matter damage on diffusion tensor imaging correlates with age-related cognitive decline. *Neurology* 66, 217–222.

Références

- Charlton, R.A., Schiavone, F., Barrick, T.R., Morris, R.G., and Markus, H.S. (2010). Diffusion tensor imaging detects age related white matter change over a 2 year follow-up which is associated with working memory decline. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 81, 13–19.
- Charness, G., and Sutter, M. (2012). Groups make better self-interested decisions. *J. Econ. Perspect.* 26, 157–176.
- Charness, G., Rigotti, L., and Rustichini, A. (2007). Individual Behavior and Group Membership. *Am. Econ. Rev.* 97, 1340–1352.
- Chen, P., Ratcliff, G., Belle, S.H., Cauley, J.A., DeKosky, S.T., and Ganguli, M. (2001). Patterns of cognitive decline in presymptomatic Alzheimer disease: a prospective community study. *Arch. Gen. Psychiatry* 58, 853–858.
- Chib, V.S., Rangel, A., Shimojo, S., and O'Doherty, J.P. (2009). Evidence for a common representation of decision values for dissimilar goods in human ventromedial prefrontal cortex. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 29, 12315–12320.
- Chinta, S.J., Lieu, C.A., Demaria, M., Laberge, R.-M., Campisi, J., and Andersen, J.K. (2013). Environmental stress, ageing and glial cell senescence: a novel mechanistic link to Parkinson's disease? *J. Intern. Med.* 273, 429–436.
- Chlebowski, R.T., Anderson, G.L., Gass, M., Lane, D.S., Aragaki, A.K., Kuller, L.H., Manson, J.E., Stefanick, M.L., Ockene, J., Sarto, G.E., et al. (2010). Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 304, 1684–1692.
- Chowdhury, R., Guitart-Masip, M., Lambert, C., Dayan, P., Huys, Q., Düzel, E., and Dolan, R.J. (2013). Dopamine restores reward prediction errors in old age. *Nat. Neurosci.* 16, 648–653.
- Cilia, R., and van Eimeren, T. (2011). Impulse control disorders in Parkinson's disease: seeking a roadmap toward a better understanding. *Brain Struct. Funct.* 216, 289–299.
- Cilia, R., Siri, C., Marotta, G., Isaias, I.U., De Gaspari, D., Canesi, M., Pezzoli, G., and Antonini, A. (2008). Functional abnormalities underlying pathological gambling in Parkinson disease. *Arch. Neurol.* 65, 1604–1611.
- Cilia, R., Cho, S.S., van Eimeren, T., Marotta, G., Siri, C., Ko, J.H., Pellecchia, G., Pezzoli, G., Antonini, A., and Strafella, A.P. (2011). Pathological gambling in patients with Parkinson's disease is associated with fronto-striatal disconnection: a path modeling analysis. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 26, 225–233.
- Civai, C., Corradi-Dell'Acqua, C., Gamer, M., and Rumiati, R.I. (2010). Are irrational reactions to unfairness truly emotionally-driven? Dissociated behavioural and emotional responses in the Ultimatum Game task. *Cognition* 114, 89–95.
- Civelli, O., Bunzow, J.R., and Grandy, D.K. (1993). Molecular diversity of the dopamine receptors. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 33, 281–307.
- Claidière, N., and Whiten, A. (2012). Integrating the study of conformity and culture in humans and nonhuman animals. *Psychol. Bull.* 138, 126–145.
- Claidière, N., Bowler, M., and Whiten, A. (2012). Evidence for Weak or Linear Conformity but Not for Hyper-Conformity in an Everyday Social Learning Context. *PLoS ONE* 7, e30970.
- Clapp, W.C., Rubens, M.T., Sabharwal, J., and Gazzaley, A. (2011). Deficit in switching between functional brain networks underlies the impact of multitasking on working memory in older adults. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 108, 7212–7217.
- Clavien, C., and Elbez, C. (2007). *Morale et évolution biologique: entre déterminisme et liberté* (Lausanne: Presses polytechniques et universitaires romandes).
- Coccaro, E.F., Sripada, C.S., Yanowitch, R.N., and Phan, K.L. (2011). Corticolimbic function in impulsive aggressive behavior. *Biol. Psychiatry* 69, 1153–1159.

Références

- Cochrane, C.J., and Ebmeier, K.P. (2013). Diffusion tensor imaging in parkinsonian syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 80, 857–864.
- Cohen, J.Y., Haesler, S., Vong, L., Lowell, B.B., and Uchida, N. (2012). Neuron-type-specific signals for reward and punishment in the ventral tegmental area. *Nature* 482, 85–88.
- Coker, L.H., Espeland, M.A., Rapp, S.R., Legault, C., Resnick, S.M., Hogan, P., Gaussoin, S., Dailey, M., and Shumaker, S.A. (2010). Postmenopausal hormone therapy and cognitive outcomes: the Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS). *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 118, 304–310.
- Collette, F., and Salmon, E. (2013). Les modifications du fonctionnement exécutif dans le vieillissement normal. *Psychol. Française*.
- Collette, F., Van der Linden, M., Laureys, S., Delfiore, G., Degueldre, C., Luxen, A., and Salmon, E. (2005). Exploring the unity and diversity of the neural substrates of executive functioning. *Hum. Brain Mapp.* 25, 409–423.
- Collette, F., Schmidt, C., Scherrer, C., Adam, S., and Salmon, E. (2009a). Specificity of inhibitory deficits in normal aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 30, 875–889.
- Collette, F., Germain, S., Hogge, M., and Van der Linden, M. (2009b). Inhibitory control of memory in normal ageing: dissociation between impaired intentional and preserved unintentional processes. *Mem. Hove Engl.* 17, 104–122.
- Compton, J., Travis, M.J., Norbury, R., Erlandsson, K., van Amelsvoort, T., Daly, E., Waddington, W., Matthiasson, P., Eersels, J.L., Whitehead, M., et al. (2008). Long-term estrogen therapy and 5-HT_{2A} receptor binding in postmenopausal women; a single photon emission tomography (SPET) study. *Horm. Behav.* 53, 61–68.
- Cookson, M.R. (2012). Evolution of Neurodegeneration. *Curr. Biol.* 22, R753–R761.
- Cooley, C.H. (1902). *Human Nature and the Social Order*.
- Cools, R. (2006). Dopaminergic modulation of cognitive function-implications for L-DOPA treatment in Parkinson's disease. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 30, 1–23.
- Cools, R. (2011). Dopaminergic control of the striatum for high-level cognition. *Curr. Opin. Neurobiol.* 21, 402–407.
- Cools, R., Barker, R.A., Sahakian, B.J., and Robbins, T.W. (2001). Mechanisms of cognitive set flexibility in Parkinson's disease. *Brain J. Neurol.* 124, 2503–2512.
- Cooper, J.C., Dunne, S., Furey, T., and O'Doherty, J.P. (2012). Human dorsal striatum encodes prediction errors during observational learning of instrumental actions. *J. Cogn. Neurosci.* 24, 106–118.
- Corradi-Dell'acqua, C., Civai, C., Rumiati, R.I., and Fink, G.R. (2012). Disentangling self- and fairness-related neural mechanisms involved in the ultimatum game: an fMRI study. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.*
- Craig, A.D. (2009). How do you feel — now? The anterior insula and human awareness. *Nat. Rev. Neurosci.* 10, 59–70.
- Craig, A.D. (2011). Significance of the insula for the evolution of human awareness of feelings from the body. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1225, 72–82.
- Craig, M.C., Fletcher, P.C., Daly, E.M., Rymer, J., Cutter, W.J., Brammer, M., Giampietro, V., Wickham, H., Maki, P.M., and Murphy, D.G.M. (2007). Gonadotropin hormone releasing hormone agonists alter prefrontal function during verbal encoding in young women. *Psychoneuroendocrinology* 32, 1116–1127.
- Craig, M.C., Fletcher, P.C., Daly, E.M., Rymer, J., Brammer, M., Giampietro, V., Maki, P.M., and Murphy, D.G.M. (2008). Reversibility of the effects of acute ovarian hormone suppression on verbal memory and prefrontal function in pre-menopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 33, 1426–1431.

Références

- Craig, M.C., Fletcher, P.C., Daly, E.M., Rymer, J., Brammer, M., Giampietro, V., Stahl, D., Maki, P.M., and Murphy, D.G.M. (2009). The interactive effect of the cholinergic system and acute ovarian suppression on the brain: an fMRI study. *Horm. Behav.* 55, 41–49.
- Cristofori, I., Moretti, L., Harquel, S., Posada, A., Deiana, G., Isnard, J., Mauguière, F., and Sirigu, A. (2012). Theta Signal as the Neural Signature of Social Exclusion. *Cereb. Cortex New York N* 1991.
- Cromwell, H.C., and Berridge, K.C. (1993). Where does damage lead to enhanced food aversion: the ventral pallidum/substantia innominata or lateral hypothalamus? *Brain Res.* 624, 1–10.
- Croxson, P.L., Walton, M.E., O'Reilly, J.X., Behrens, T.E.J., and Rushworth, M.F.S. (2009). Effort-Based Cost–Benefit Valuation and the Human Brain. *J. Neurosci.* 29, 4531–4541.
- Cunningham, E., and Janson, C. (2007). A socioecological perspective on primate cognition, past and present. *Anim. Cogn.* 10, 273–281.
- D'Amato, F.R., and Pavone, F. (2012). Modulation of nociception by social factors in rodents: contribution of the opioid system. *Psychopharmacology (Berl.)* 224, 189–200.
- D'Ardenne, K., Eshel, N., Luka, J., Lenartowicz, A., Nystrom, L.E., and Cohen, J.D. (2012). From the Cover: Feature Article: Role of prefrontal cortex and the midbrain dopamine system in working memory updating. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 109, 19900–19909.
- Dagher, A., and Robbins, T.W. (2009). Personality, Addiction, Dopamine: Insights from Parkinson's Disease. *Neuron* 61, 502–510.
- Danchin, E., Giraldeau, L.-A., Valone, T.J., and Wagner, R.H. (2004). Public information: from nosy neighbors to cultural evolution. *Science* 305, 487–491.
- Daniel, J.M. (2012). Estrogens, estrogen receptors, and female cognitive aging: The impact of timing. *Horm. Behav.*
- Daniel, J.M. (2013). Estrogens, estrogen receptors, and female cognitive aging: the impact of timing. *Horm. Behav.* 63, 231–237.
- Darcourt, G. (2000). Vieillesse normale et vieillissement pathologique. *EMC Psychiatr.*
- Darwin, C. (1998). *The Expression of the Emotions in Man and Animals* (Oxford University Press).
- Davis, S.W., Dennis, N.A., Daselaar, S.M., Fleck, M.S., and Cabeza, R. (2008). Que PASA? The posterior-anterior shift in aging. *Cereb. Cortex New York N* 1991 18, 1201–1209.
- Day, J.J., Wheeler, R.A., Roitman, M.F., and Carelli, R.M. (2006). Nucleus accumbens neurons encode Pavlovian approach behaviors: evidence from an autoshaping paradigm. *Eur. J. Neurosci.* 23, 1341–1351.
- Day, J.J., Roitman, M.F., Wightman, R.M., and Carelli, R.M. (2007). Associative learning mediates dynamic shifts in dopamine signaling in the nucleus accumbens. *Nat. Neurosci.* 10, 1020–1028.
- Dayan, P., and Daw, N.D. (2008). Decision theory, reinforcement learning, and the brain. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* 8, 429–453.
- Dazzi, L., Seu, E., Cherchi, G., Barbieri, P.P., Matzeu, A., and Biggio, G. (2007). Estrous cycle-dependent changes in basal and ethanol-induced activity of cortical dopaminergic neurons in the rat. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 32, 892–901.
- Deci, E.L. (1971). Effects of externally mediated rewards on intrinsic motivation. *J. Pers. Soc. Psychol.* 18, 105–115.
- Deci, E.L., and Ryan, R.M. (1985). *Intrinsic Motivation and Self-Determination in Human Behavior* (Plenum Press).

Références

- Declerck, C.H., Boone, C., and Emonds, G. (2013). When do people cooperate? The neuroeconomics of prosocial decision making. *Brain Cogn.* 81, 95–117.
- Dedovic, K., D'Aguiar, C., and Pruessner, J.C. (2009). What stress does to your brain: a review of neuroimaging studies. *Can. J. Psychiatry Rev. Can. Psychiatr.* 54, 6–15.
- Defebvre, L. (2007). La maladie de Parkinson et les syndromes parkinsoniens apparentés. *Médecine Nucléaire* 31, 304–313.
- Dehaene, S., Kerszberg, M., and Changeux, J.P. (1998). A neuronal model of a global workspace in effortful cognitive tasks. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 95, 14529–14534.
- Delaney, M., Leroi, I., Simpson, J., and Overton, P.G. (2012). Impulse control disorders in Parkinson's disease: a psychosocial perspective. *J. Clin. Psychol. Med. Settings* 19, 338–346.
- Delgado, M.R., Miller, M.M., Inati, S., and Phelps, E.A. (2005). An fMRI study of reward-related probability learning. *Neuroimage* 24, 862–873.
- Dempster, F.N., and Corkill, A.J. (1999a). Individual differences in susceptibility to interference and general cognitive ability. *Acta Psychol. (Amst.)* 101, 395–416.
- Dempster, F.N., and Corkill, A.J. (1999b). Interference and Inhibition in Cognition and Behavior: Unifying Themes for Educational Psychology. *Educ. Psychol. Rev.* 11, 1–88.
- Dewey, S.L., Smith, G.S., Logan, J., Brodie, J.D., Fowler, J.S., and Wolf, A.P. (1993). Striatal binding of the PET ligand 11C-raclopride is altered by drugs that modify synaptic dopamine levels. *Synap. New York N* 13, 350–356.
- Dickson, D.W. (2012). Parkinson's disease and parkinsonism: neuropathology. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2.
- DiFeliceantonio, A.G., Mabrouk, O.S., Kennedy, R.T., and Berridge, K.C. (2012). Enkephalin Surges in Dorsal Neostriatum as a Signal to Eat. *Curr. Biol.* 22, 1918–1924.
- Djamshidian, A., Jha, A., O'Sullivan, S.S., Silveira-Moriyama, L., Jacobson, C., Brown, P., Lees, A., and Averbeck, B.B. (2010). Risk and learning in impulsive and nonimpulsive patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 25, 2203–2210.
- Dosenbach, N.U.F., Fair, D.A., Miezin, F.M., Cohen, A.L., Wenger, K.K., Dosenbach, R.A.T., Fox, M.D., Snyder, A.Z., Vincent, J.L., Raichle, M.E., et al. (2007). Distinct brain networks for adaptive and stable task control in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 104, 11073–11078.
- Dove, A., Pollmann, S., Schubert, T., Wiggins, C.J., and Yves von Cramon, D. (2000). Prefrontal cortex activation in task switching: an event-related fMRI study. *Cogn. Brain Res.* 9, 103–109.
- Doyle-Portillo, S., and Pastorino, E. (2011). *What Is Psychology?* (Wadsworth Publishing Co Inc).
- Dreher, J.-C., and Grafman, J. (2003). Dissociating the roles of the rostral anterior cingulate and the lateral prefrontal cortices in performing two tasks simultaneously or successively. *Cereb. Cortex New York N* 1991 13, 329–339.
- Dreher, J.-C., Koechlin, E., Ali, S.O., and Grafman, J. (2002). The roles of timing and task order during task switching. *Neuroimage* 17, 95–109.
- Dreher, J.-C., Koechlin, E., Tierney, M., and Grafman, J. (2008a). Damage to the fronto-polar cortex is associated with impaired multitasking. *PLoS One* 3, e3227.
- Dreher, J.-C., Meyer-Lindenberg, A., Kohn, P., and Berman, K.F. (2008b). Age-related changes in midbrain dopaminergic regulation of the human reward system. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 105, 15106–15111.

Références

- Dreher, J.-C., Koch, P., Kohn, P., Apud, J., Weinberger, D.R., and Berman, K.F. (2012). Common and differential pathophysiological features accompany comparable cognitive impairments in medication-free patients with schizophrenia and in healthy aging subjects. *Biol. Psychiatry* 71, 890–897.
- Dreuil, D., and Boury, D. (2010). Autour du vieillissement : le normal, le pathologique et le fragile. Actualité de Georges Canguilhem. *Éthique Santé* 7, 36–41.
- Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., and Pillon, B. (2000). The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology* 55, 1621–1626.
- Duff, S.J., and Hampson, E. (2000). A Beneficial Effect of Estrogen on Working Memory in Postmenopausal Women Taking Hormone Replacement Therapy. *Horm. Behav.* 38, 262–276.
- Dujardin, K., and Defebvre, L. (2012). Apathie et maladie de Parkinson : aspects cliniques, physiopathologie et évaluation. *Rev. Neurol. (Paris)* 168, 598–604.
- Dumas, G., Lachat, F., Martinerie, J., Nadel, J., and George, N. (2011). From social behaviour to brain synchronization: Review and perspectives in hyperscanning. *IRBM* 32, 48–53.
- Dumitriu, D., Hao, J., Hara, Y., Kaufmann, J., Janssen, W.G.M., Lou, W., Rapp, P.R., and Morrison, J.H. (2010a). Selective Changes in Thin Spine Density and Morphology in Monkey Prefrontal Cortex Correlate with Aging-Related Cognitive Impairment. *J. Neurosci.* 30, 7507–7515.
- Dumitriu, D., Rapp, P.R., McEwen, B.S., and Morrison, J.H. (2010b). Estrogen and the aging brain: an elixir for the weary cortical network. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1204, 104–112.
- Dunne, S., and O'Doherty, J.P. (2013). Insights from the application of computational neuroimaging to social neuroscience. *Curr. Opin. Neurobiol.*
- Eagle, D.M., and Baunez, C. (2010). Is there an inhibitory-response-control system in the rat? Evidence from anatomical and pharmacological studies of behavioral inhibition. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 34, 50–72.
- Eberling, J.L., Reed, B.R., Coleman, J.E., and Jagust, W.J. (2000). Effect of estrogen on cerebral glucose metabolism in postmenopausal women. *Neurology* 55, 875–877.
- Eberling, J.L., Wu, C., Tong-Turnbeaugh, R., and Jagust, W.J. (2004). Estrogen- and tamoxifen-associated effects on brain structure and function. *NeuroImage* 21, 364–371.
- Van Eimeren, T., Pellecchia, G., Cilia, R., Ballanger, B., Steeves, T.D.L., Houle, S., Miyasaki, J.M., Zurowski, M., Lang, A.E., and Strafella, A.P. (2010). Drug-induced deactivation of inhibitory networks predicts pathological gambling in PD. *Neurology* 75, 1711–1716.
- Elbittar, A., Gomberg, A., and Sour, L. (2004). Group Decision-Making in Ultimatum Bargaining: An Experimental Study (Centro de Investigacion Economica, ITAM).
- Elliott, E.M., Cherry, K.E., Brown, J.S., Smitherman, E.A., Jazwinski, S.M., Yu, Q., and Volaufova, J. (2011). Working memory in the oldest-old: evidence from output serial position curves. *Mem. Cognit.* 39, 1423–1434.
- Elston, G.N. (2003). Cortex, Cognition and the Cell: New Insights into the Pyramidal Neuron and Prefrontal Function. *Cereb. Cortex* 13, 1124–1138.
- Emery, L., Heaven, T.J., Paxton, J.L., and Braver, T.S. (2008). Age-related changes in neural activity during performance matched working memory manipulation. *Neuroimage* 42, 1577–1586.
- Engelmann, J.B., and Hein, G. (2013). Contextual and social influences on valuation and choice. *Prog. Brain Res.* 202, 215–237.
- Enomoto, K., Matsumoto, N., Nakai, S., Satoh, T., Sato, T.K., Ueda, Y., Inokawa, H., Haruno, M., and Kimura, M. (2011). Dopamine neurons learn to encode the long-term value of multiple future rewards. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 108, 15462–15467.

Références

- Eppinger, B., Hämmerer, D., and Li, S.-C. (2011). Neuromodulation of reward-based learning and decision making in human aging. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1235, 1–17.
- Erickson, K.I., Colcombe, S.J., Raz, N., Korol, D.L., Scalf, P., Webb, A., Cohen, N.J., McAuley, E., and Kramer, A.F. (2005). Selective sparing of brain tissue in postmenopausal women receiving hormone replacement therapy. *Neurobiol. Aging* 26, 1205–1213.
- Erickson, K.I., Colcombe, S.J., Elavsky, S., McAuley, E., Korol, D.L., Scalf, P.E., and Kramer, A.F. (2007). Interactive effects of fitness and hormone treatment on brain health in postmenopausal women. *Neurobiol. Aging* 28, 179–185.
- Espeland, M.A., Brunner, R.L., Hogan, P.E., Rapp, S.R., Coker, L.H., Legault, C., Granek, I., and Resnick, S.M. (2010a). Long-term effects of conjugated equine estrogen therapies on domain-specific cognitive function: results from the Women's Health Initiative study of cognitive aging extension. *J. Am. Geriatr. Soc.* 58, 1263–1271.
- Espeland, M.A., Shumaker, S.A., Limacher, M., Rapp, S.R., Bevers, T.B., Barad, D.H., Coker, L.H., Gaussoin, S.A., Stefanick, M.L., Lane, D.S., et al. (2010b). Relative effects of tamoxifen, raloxifene, and conjugated equine estrogens on cognition. *J. Womens Heal.* 2002 19, 371–379.
- Evans, J.S.B. (2008). Dual-processing accounts of reasoning, judgment, and social cognition. *Annu Rev Psychol* 59, 255–278.
- Evans, A.H., Pavese, N., Lawrence, A.D., Tai, Y.F., Appel, S., Doder, M., Brooks, D.J., Lees, A.J., and Piccini, P. (2006). Compulsive drug use linked to sensitized ventral striatal dopamine transmission. *Ann. Neurol.* 59, 852–858.
- Everitt, B.J., Belin, D., Economidou, D., Pelloux, Y., Dalley, J.W., and Robbins, T.W. (2008). Neural mechanisms underlying the vulnerability to develop compulsive drug-seeking habits and addiction. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 363, 3125–3135.
- Eyler, L.T., Sherzai, A., Kaup, A.R., and Jeste, D.V. (2011). A review of functional brain imaging correlates of successful cognitive aging. *Biol. Psychiatry* 70, 115–122.
- Falk, A., Fehr, E., and Fischbacher, U. (2003). On the Nature of Fair Behavior. *Econ. Inq.* 41, 20–26.
- Fallon, J.H., and Moore, R.Y. (1978). Catecholamine innervation of the basal forebrain. IV. Topography of the dopamine projection to the basal forebrain and neostriatum. *J. Comp. Neurol.* 180, 545–580.
- Fantino, E., and Herrnstein, R.J. (1968). Secondary reinforcement and number of primary reinforcements1. *J. Exp. Anal. Behav.* 11, 9–14.
- Federico, A., Cardaioli, E., Da Pozzo, P., Formichi, P., Gallus, G.N., and Radi, E. (2012). Mitochondria, oxidative stress and neurodegeneration. *J. Neurol. Sci.* 322, 254–262.
- Fehr, E., and Camerer, C.F. (2007). Social neuroeconomics: the neural circuitry of social preferences. *Trends Cogn. Sci.* 11, 419–427.
- Fehr, E., and Fischbacher, U. (2004). Third-party punishment and social norms. *Evol. Hum. Behav.* 25, 63–87.
- Fehr, E., and Gächter, S. (2002). Altruistic punishment in humans. *Nature* 415, 137–140.
- Fehr, E., and Rockenbach, B. (2004). Human altruism: economic, neural, and evolutionary perspectives. *Curr. Opin. Neurobiol.* 14, 784–790.
- Fehr, E., and Schmidt, K.M. (1999). A Theory of Fairness, Competition, and Cooperation. *Q. J. Econ.* 114, 817–868.
- Ferrer, I., López-Gonzalez, I., Carmona, M., Dalfó, E., Pujol, A., and Martínez, A. (2012). Neurochemistry and the non-motor aspects of PD. *Neurobiol. Dis.* 46, 508–526.
- Festinger, L. (1962). *A Theory Of Cognitive Dissonance* (Stanford University Press).

Références

- Finger, E.C., Mitchell, D.G.V., Jones, M., and Blair, R.J.R. (2008). Dissociable roles of medial orbitofrontal cortex in human operant extinction learning. *Neuroimage* 43, 748–755.
- Fiore, F., Borella, E., Mammarella, I.C., and De Beni, R. (2012). Age differences in verbal and visuo-spatial working memory updating: evidence from analysis of serial position curves. *Mem. Hove Engl.* 20, 14–27.
- Fiorillo, C.D., Tobler, P.N., and Schultz, W. (2003). Discrete coding of reward probability and uncertainty by dopamine neurons. *Science* 299, 1898–1902.
- Fiorillo, C.D., Yun, S.R., and Song, M.R. (2013). Diversity and homogeneity in responses of midbrain dopamine neurons. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 33, 4693–4709.
- Fjell, A.M., Westlye, L.T., Amlien, I.K., and Walhovd, K.B. (2011). Reduced white matter integrity is related to cognitive instability. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 31, 18060–18072.
- Fleck, D.E., Kotwal, R., Eliassen, J.C., Lamy, M., Delbello, M.P., Adler, C.M., Durling, M., Cerullo, M.A., and Strakowski, S.M. (2011). Preliminary evidence for increased frontosubcortical activation on a motor impulsivity task in mixed episode bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 133, 333–339.
- Floresco, S.B., and Magyar, O. (2006). Mesocortical dopamine modulation of executive functions: beyond working memory. *Psychopharmacology (Berl.)* 188, 567–585.
- Frank, M.J., Seeberger, L.C., and O'Reilly, R.C. (2004). By Carrot or by Stick: Cognitive Reinforcement Learning in Parkinsonism. *Science* 306, 1940–1943.
- Franz, M., and Matthews, L.J. (2010). Social enhancement can create adaptive, arbitrary and maladaptive cultural traditions. *Proc. R. Soc. B Biol. Sci.* 277, 3363–3372.
- Friedman, N.P., Miyake, A., Young, S.E., Defries, J.C., Corley, R.P., and Hewitt, J.K. (2008). Individual differences in executive functions are almost entirely genetic in origin. *J. Exp. Psychol. Gen.* 137, 201–225.
- Friedman, N.P., Miyake, A., Robinson, J.L., and Hewitt, J.K. (2011). Developmental trajectories in toddlers' self-restraint predict individual differences in executive functions 14 years later: a behavioral genetic analysis. *Dev. Psychol.* 47, 1410–1430.
- Frijda, N.H. (2007). *The laws of emotion* (Routledge).
- Frith, C.D., and Frith, U. (2012). Mechanisms of social cognition. *Annu. Rev. Psychol.* 63, 287–313.
- Frith, C.D., and Singer, T. (2008). The role of social cognition in decision making. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 363, 3875–3886.
- Frohman, K.S., Lehman, M.N., Laviolette, S.R., and Coolen, L.M. (2011). Concurrent exposure to methamphetamine and sexual behavior enhances subsequent drug reward and causes compulsive sexual behavior in male rats. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 31, 16473–16482.
- Frosini, D., Pesaresi, I., Cosottini, M., Belmonte, G., Rossi, C., Dell'Osso, L., Murri, L., Bonuccelli, U., and Ceravolo, R. (2010). Parkinson's disease and pathological gambling: results from a functional MRI study. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 25, 2449–2453.
- Gabarrot, F., Falomir-Pichastor, J.M., and Mugny, G. (2009). Being similar versus being equal: intergroup similarity moderates the influence of in-group norms on discrimination and prejudice. *Br. J. Soc. Psychol. Br. Psychol. Soc.* 48, 253–273.
- Galef, B.G., and Whiskin, E.E. (2008). "Conformity" in Norway rats? *Anim. Behav.* 75, 2035–2039.
- Galef Jr, B.G., and Giraldeau, L.-A. (2001). Social influences on foraging in vertebrates: causal mechanisms and adaptive functions. *Anim. Behav.* 61, 3–15.

Références

- Gamboz, N., Borella, E., and Brandimonte, M.A. (2009). The role of switching, inhibition and working memory in older adults' performance in the Wisconsin Card Sorting Test. *Neuropsychol. Dev. Cogn. B Aging Neuropsychol. Cogn.* 16, 260–284.
- Garrison, J., Erdeniz, B., and Done, J. (2013). Prediction error in reinforcement learning: A meta-analysis of neuroimaging studies. *Neurosci. Biobehav. Rev.*
- Gattellaro, G., Minati, L., Grisoli, M., Mariani, C., Carella, F., Osio, M., Ciceri, E., Albanese, A., and Bruzzone, M.G. (2009). White Matter Involvement in Idiopathic Parkinson Disease: A Diffusion Tensor Imaging Study. *Am. J. Neuroradiol.* 30, 1222–1226.
- Gazes, Y., Rakitin, B.C., Habeck, C., Steffener, J., and Stern, Y. (2012). Age differences of multivariate network expressions during task-switching and their associations with behavior. *Neuropsychologia* 50, 3509–3518.
- Gerfen, C.R., and Surmeier, D.J. (2011). Modulation of striatal projection systems by dopamine. *Annu. Rev. Neurosci.* 34, 441–466.
- Germain, S., and Collette, F. (2008). Dissociation of perceptual and motor inhibitory processes in young and elderly participants using the Simon task. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 14, 1014–1021.
- Geschwind, D.H., Robidoux, J., Alarcón, M., Miller, B.L., Wilhelmsen, K.C., Cummings, J.L., and Nasreddine, Z.S. (2001). Dementia and neurodevelopmental predisposition: cognitive dysfunction in presymptomatic subjects precedes dementia by decades in frontotemporal dementia. *Ann. Neurol.* 50, 741–746.
- Giladi, N., and Honigman, S. (1995). Hormones and Parkinson's disease. *Neurology* 45, 1028–1029.
- Gilbert, D.T., and Wilson, T.D. (2007). Prospection: Experiencing the Future. *Science* 317, 1351–1354.
- Gillies, G.E., and McArthur, S. (2010). Estrogen Actions in the Brain and the Basis for Differential Action in Men and Women: A Case for Sex-Specific Medicines. *Pharmacol. Rev.* 62, 155–198.
- Glickman, S.E., and Schiff, B.B. (1967). A biological theory of reinforcement. *Psychol. Rev.* 74, 81–109.
- Godefroy, O., Jeannerod, M., Allain, P., and Le Gall, D. (2008). Lobe frontal, fonctions exécutives et contrôle cognitif. *Rev. Neurol. (Paris)* 164, S119–S127.
- Goh, J.O., and Park, D.C. (2009). Neuroplasticity and cognitive aging: the scaffolding theory of aging and cognition. *Restor. Neurol. Neurosci.* 27, 391–403.
- Gold, B.T., Powell, D.K., Xuan, L., Jicha, G.A., and Smith, C.D. (2010). Age-related slowing of task switching is associated with decreased integrity of frontoparietal white matter. *Neurobiol. Aging* 31, 512–522.
- Goldman-Rakic, P.S. (1995). Cellular basis of working memory. *Neuron* 14, 477–485.
- Goldman-Rakic, P.S. (1996). Regional and cellular fractionation of working memory. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 93, 13473–13480.
- Goldman-Rakic, P.S., Castner, S.A., Svensson, T.H., Siever, L.J., and Williams, G.V. (2004). Targeting the dopamine D1 receptor in schizophrenia: insights for cognitive dysfunction. *Psychopharmacology (Berl.)* 174, 3–16.
- Goldstein, R.Z., and Volkow, N.D. (2011). Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nat. Rev. Neurosci.* 12, 652–669.
- Gong, M., Baron, J., and Kunreuther, H. (2009). Group cooperation under uncertainty. *J. Risk Uncertain.* 39, 251–270.
- Grabenhorst, F., and Rolls, E.T. (2011). Value, pleasure and choice in the ventral prefrontal cortex. *Trends Cogn. Sci.* 15, 56–67.
- Grady, C. (2012). The cognitive neuroscience of ageing. *Nat. Rev. Neurosci.* 13, 491–505.

Références

- Grady, C.L. (2008). Cognitive Neuroscience of Aging. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1124, 127–144.
- Grandjean, J., and Collette, F. (2011). Influence of response prepotency strength, general working memory resources, and specific working memory load on the ability to inhibit predominant responses: a comparison of young and elderly participants. *Brain Cogn.* 77, 237–247.
- Grecucci, A., Giorgetta, C., Van't Wout, M., Bonini, N., and Sanfey, A.G. (2012). Reappraising the Ultimatum: an fMRI Study of Emotion Regulation and Decision Making. *Cereb. Cortex New York N* 1991.
- Greendale, G.A., Huang, M.-H., Wight, R.G., Seeman, T., Luetters, C., Avis, N.E., Johnston, J., and Karlamangla, A.S. (2009). Effects of the menopause transition and hormone use on cognitive performance in midlife women. *Neurology* 72, 1850–1857.
- Grigорова, M., Sherwin, B.B., and Tulandi, T. (2006). Effects of treatment with leuprolide acetate depot on working memory and executive functions in young premenopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 31, 935–947.
- Grossman, M., Eslinger, P.J., Troiani, V., Anderson, C., Avants, B., Gee, J.C., McMillan, C., Massimo, L., Khan, A., and Antani, S. (2010). The role of ventral medial prefrontal cortex in social decisions: converging evidence from fMRI and frontotemporal lobar degeneration. *Neuropsychologia* 48, 3505–3512.
- Gundlah, C., Kohama, S.G., Mirkes, S.J., Garyfallou, V.T., Urbanski, H.F., and Bethea, C.L. (2000). Distribution of estrogen receptor beta (ERbeta) mRNA in hypothalamus, midbrain and temporal lobe of spayed macaque: continued expression with hormone replacement. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 76, 191–204.
- Güth, W., Schmittberger, R., and Schwarze, B. (1982). An experimental analysis of ultimatum bargaining. *J. Econ. Behav. Organ.* 3, 367–388.
- Guttman, M., Kish, S.J., and Furukawa, Y. (2003). Current concepts in the diagnosis and management of Parkinson's disease. *CMAJ Can. Med. Assoc. J. J. Assoc. Medicale Can.* 168, 293–301.
- Haber, S.N. (2003). The primate basal ganglia: parallel and integrative networks. *J. Chem. Neuroanat.* 26, 317–330.
- Hagemeier, J., Geurts, J.J.G., and Zivadinov, R. (2012). Brain iron accumulation in aging and neurodegenerative disorders. *Expert Rev. Neurother.* 12, 1467–1480.
- Hakun, J.G., and Ravizza, S.M. (2012). Cognitive control: Preparation of task switching components. *Brain Res.* 1451, 53–64.
- Hamidi, M., Tononi, G., and Postle, B.R. (2008). Evaluating frontal and parietal contributions to spatial working memory with repetitive transcranial magnetic stimulation. *Brain Res.* 1230, 202–210.
- Hämmerer, D., and Eppinger, B. (2012). Dopaminergic and prefrontal contributions to reward-based learning and outcome monitoring during child development and aging. *Dev. Psychol.* 48, 862–874.
- Hao, J., Rapp, P.R., Leffler, A.E., Leffler, S.R., Janssen, W.G.M., Lou, W., McKay, H., Roberts, J.A., Wearne, S.L., Hof, P.R., et al. (2006). Estrogen alters spine number and morphology in prefrontal cortex of aged female rhesus monkeys. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 26, 2571–2578.
- Hao, J., Rapp, P.R., Janssen, W.G.M., Lou, W., Lasley, B.L., Hof, P.R., and Morrison, J.H. (2007). Interactive effects of age and estrogen on cognition and pyramidal neurons in monkey prefrontal cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 104, 11465–11470.
- Hara, Y., Rapp, P.R., and Morrison, J.H. (2012). Neuronal and morphological bases of cognitive decline in aged rhesus monkeys. *Age Dordr. Neth.* 34, 1051–1073.
- Hari, R., and Kujala, M.V. (2009). Brain basis of human social interaction: from concepts to brain imaging. *Physiol. Rev.* 89, 453–479.

Références

- Hart, A.J., Whalen, P.J., Shin, L.M., McInerney, S.C., Fischer, H., and Rauch, S.L. (2000). Differential response in the human amygdala to racial outgroup vs ingroup face stimuli. *Neuroreport* 11, 2351–2355.
- Hartley, A.A., Jonides, J., and Sylvester, C.-Y.C. (2011). Dual-task processing in younger and older adults: Similarities and differences revealed by fMRI. *Brain Cogn.* 75, 281–291.
- Haruno, M., Kuroda, T., Doya, K., Toyama, K., Kimura, M., Samejima, K., Imamizu, H., and Kawato, M. (2004). A neural correlate of reward-based behavioral learning in caudate nucleus: a functional magnetic resonance imaging study of a stochastic decision task. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 24, 1660–1665.
- Harvey, A.H., Kirk, U., Denfield, G.H., and Montague, P.R. (2010). Monetary favors and their influence on neural responses and revealed preference. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 30, 9597–9602.
- Hasson, U., Ghazanfar, A.A., Galantucci, B., Garrod, S., and Keysers, C. (2012). Brain-to-brain coupling: a mechanism for creating and sharing a social world. *Trends Cogn. Sci.* 16, 114–121.
- Hauser, D.N., and Hastings, T.G. (2013). Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Parkinson's disease and monogenic parkinsonism. *Neurobiol. Dis.* 51, 35–42.
- Hayes, M.G., Kelly, A.J., and Smith, A.D. (2013). Working memory and the strategic control of attention in older and younger adults. *J. Gerontol. B. Psychol. Sci. Soc. Sci.* 68, 176–183.
- Hedden, T., and Gabrieli, J.D.E. (2005). Healthy and pathological processes in adult development: new evidence from neuroimaging of the aging brain. *Curr. Opin. Neurol.* 18, 740–747.
- Hein, G., Silani, G., Preuschoff, K., Batson, C.D., and Singer, T. (2010). Neural responses to ingroup and outgroup members' suffering predict individual differences in costly helping. *Neuron* 68, 149–160.
- Henderson, V.W. (2007). Cognition and cognitive aging. *Climacteric J. Int. Menopause Soc.* 10 Suppl 2, 88–91.
- Henderson, V.W. (2011). Gonadal hormones and cognitive aging: a midlife perspective. *Womens Heal. Lond. Engl.* 7, 81–93.
- Henderson, V.W., and Brinton, R.D. (2010). Menopause and mitochondria: windows into estrogen effects on Alzheimer's disease risk and therapy. *Prog. Brain Res.* 182, 77–96.
- Henderson, V.W., and Popat, R.A. (2011). Effects of endogenous and exogenous estrogen exposures in midlife and late-life women on episodic memory and executive functions. *Neuroscience* 191, 129–138.
- Henderson, V.W., and Sherwin, B.B. (2007). Surgical versus natural menopause: cognitive issues. *Menopause New York N* 14, 572–579.
- Herrero, M.-T., Barcia, C., and Navarro, J.M. (2002). Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. *Childs Nerv. Syst. ChNS Off. J. Int. Soc. Pediatr. Neurosurg.* 18, 386–404.
- Hewstone, M., and Hogg, M.A. (2005). *Interpersonal Relations and Group Processes.* 384–407.
- Hodges, J.R. (2006). Alzheimer's centennial legacy: origins, landmarks and the current status of knowledge concerning cognitive aspects. *Brain J. Neurol.* 129, 2811–2822.
- Hogervorst, E., and Bandelow, S. (2010). Sex steroids to maintain cognitive function in women after the menopause: a meta-analyses of treatment trials. *Maturitas* 66, 56–71.
- Hogge, M., Salmon, E., and Collette, F. (2008). Interference and negative priming in normal aging and in mild Alzheimer's disease. *Psychol. Belg.* 48, 1–23.
- Hollmann, M., Rieger, J.W., Baecke, S., Lützkendorf, R., Müller, C., Adolf, D., and Bernarding, J. (2011). Predicting decisions in human social interactions using real-time fMRI and pattern classification. *PloS One* 6, e25304.
- Holroyd, C.B., and Yeung, N. (2012). Motivation of extended behaviors by anterior cingulate cortex. *Trends Cogn. Sci.* 16, 122–128.

Références

- Homack, S., Lee, D., and Riccio, C.A. (2005). Test review: Delis-Kaplan executive function system. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 27, 599–609.
- Hornberger, M., Piguet, O., Kipps, C., and Hodges, J.R. (2008). Executive function in progressive and nonprogressive behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurology* 71, 1481–1488.
- Horstman, A.M., Dillon, E.L., Urban, R.J., and Sheffield-Moore, M. (2012). The role of androgens and estrogens on healthy aging and longevity. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 67, 1140–1152.
- Housden, C.R., O'Sullivan, S.S., Joyce, E.M., Lees, A.J., and Roiser, J.P. (2010). Intact reward learning but elevated delay discounting in Parkinson's disease patients with impulsive-compulsive spectrum behaviors. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 35, 2155–2164.
- Hughes, A.J., Ben-Shlomo, Y., Daniel, S.E., and Lees, A.J. (1992). What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology* 42, 1142–1146.
- Hull, C.L. (1943). *Principles of Behavior: An Introduction to Behavior Theory* (D. Appleton-Century Company, Incorporated).
- Hutcherson, C.A., Plassmann, H., Gross, J.J., and Rangel, A. (2012). Cognitive regulation during decision making shifts behavioral control between ventromedial and dorsolateral prefrontal value systems. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 32, 13543–13554.
- Hutchinson, M., Raff, U., and Lebedev, S. (2003). MRI correlates of pathology in parkinsonism: segmented inversion recovery ratio imaging (SIRRI). *Neuroimage* 20, 1899–1902.
- Hyafil, A., Summerfield, C., and Koehlin, E. (2009). Two mechanisms for task switching in the prefrontal cortex. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 29, 5135–5142.
- Ikemoto, S. (2010). Brain reward circuitry beyond the mesolimbic dopamine system: A neurobiological theory. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 35, 129–150.
- Immordino-Yang, M.H., McColl, A., Damasio, H., and Damasio, A. (2009). Neural correlates of admiration and compassion. *Proc. Natl. Acad. Sci.*
- Innocenti, G.M. (2007). Subcortical regulation of cortical development: some effects of early, selective deprivations. *Prog. Brain Res.* 164, 23–37.
- Insko, C.A., Wildschut, T., and Cohen, T.R. (2013). Interindividual–intergroup discontinuity in the prisoner's dilemma game: How common fate, proximity, and similarity affect intergroup competition. *Organ. Behav. Hum. Decis. Process.* 120, 168–180.
- Isaac, R.M., and Walker, J.M. (1988). Group size effects in public goods provision: The voluntary contributions mechanism. *Q. J. Econ.* 103, 179–199.
- Isingrini, M., Perrotin, A., and Souchay, C. (2008). Aging, metamemory regulation and executive functioning. *Prog. Brain Res.* 169, 377–392.
- Izquierdo, A., and Murray, E.A. (2007). Selective bilateral amygdala lesions in rhesus monkeys fail to disrupt object reversal learning. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 27, 1054–1062.
- De Jaeger, C., and Cherin, P. (2011). Les théories du vieillissement. *Médecine Longévité* 3, 155–174.
- Janda, E., Isidoro, C., Carresi, C., and Mollace, V. (2012). Defective autophagy in Parkinson's disease: role of oxidative stress. *Mol. Neurobiol.* 46, 639–661.
- Jellinger, K.A. (2009). Formation and development of Lewy pathology: a critical update. *J. Neurol.* 256 Suppl 3, 270–279.
- Jellinger, K.A. (2012). Neuropathology of sporadic Parkinson's disease: evaluation and changes of concepts. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 27, 8–30.

Références

- Jersild, A.T. (1927). Mental set and shift. *Arch. Psychol.* 14, 89, 81.
- Jimura, K., and Braver, T.S. (2010). Age-Related Shifts in Brain Activity Dynamics during Task Switching. *Cereb. Cortex* 20, 1420–1431.
- Jodelet, D., Besnard, P., Moscovici, S., and Viet, J. (1970). *La psychologie sociale: une discipline en mouvement* (Mouton).
- Joffe, H., Hall, J.E., Gruber, S., Sarmiento, I.A., Cohen, L.S., Yurgelun-Todd, D., and Martin, K.A. (2006). Estrogen therapy selectively enhances prefrontal cognitive processes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with functional magnetic resonance imaging in perimenopausal and recently postmenopausal women. *Menopause New York N* 13, 411–422.
- Jolles, J.W., Visser, L., and Bos, R. (2011). Male Wistar rats show individual differences in an animal model of conformity. *Anim. Cogn.* 14, 769–773.
- Jonides, J., Marshuetz, C., Smith, E.E., Reuter-Lorenz, P.A., Koeppe, R.A., and Hartley, A. (2000). Age differences in behavior and PET activation reveal differences in interference resolution in verbal working memory. *J. Cogn. Neurosci.* 12, 188–196.
- Joseph, J.E., Swearingen, J.E., Corbly, C.R., Curry, T.E., and Kelly, T.H. (2012). Influence of estradiol on functional brain organization for working memory. *NeuroImage* 59, 2923–2931.
- Kaas, J.H. (2013). The Evolution of Brains from Early Mammals to Humans. *Wiley Interdiscip. Rev. Cogn. Sci.* 4, 33–45.
- Kable, J.W., and Glimcher, P.W. (2007). The neural correlates of subjective value during intertemporal choice. *Nat. Neurosci.* 10, 1625–1633.
- Kable, J.W., and Glimcher, P.W. (2009). The neurobiology of decision: consensus and controversy. *Neuron* 63, 733–745.
- Kalia, L.V., Kalia, S.K., McLean, P.J., Lozano, A.M., and Lang, A.E. (2013). α -Synuclein oligomers and clinical implications for Parkinson disease. *Ann. Neurol.* 73, 155–169.
- Kappas, A. (2013). Social regulation of emotion: messy layers. *Front. Psychol.* 4, 51.
- Kashihara, K., Shinya, T., and Higaki, F. (2011). Neuromelanin magnetic resonance imaging of nigral volume loss in patients with Parkinson's disease. *J. Clin. Neurosci. Off. J. Neurosurg. Soc. Australas.* 18, 1093–1096.
- Kassubek, J., Abler, B., and Pinkhardt, E.H. (2011). Neural reward processing under dopamine agonists: imaging. *J. Neurol. Sci.* 310, 36–39.
- Kebabian, J.W., and Calne, D.B. (1979). Multiple receptors for dopamine. *Nature* 277, 93–96.
- Keenan, P.A., Ezzat, W.H., Ginsburg, K., and Moore, G.J. (2001). Prefrontal cortex as the site of estrogen's effect on cognition. *Psychoneuroendocrinology* 26, 577–590.
- Kehagia, A.A., Barker, R.A., and Robbins, T.W. (2013). Cognitive impairment in Parkinson's disease: the dual syndrome hypothesis. *Neurodegener. Dis.* 11, 79–92.
- Kelley, A.E., and Berridge, K.C. (2002). The Neuroscience of Natural Rewards: Relevance to Addictive Drugs. *J. Neurosci.* 22, 3306–3311.
- Kelley, A.E., Baldo, B.A., and Pratt, W.E. (2005). A proposed hypothalamic-thalamic-striatal axis for the integration of energy balance, arousal, and food reward. *J. Comp. Neurol.* 493, 72–85.
- Kennedy, K.M., and Raz, N. (2009). Aging white matter and cognition: differential effects of regional variations in diffusion properties on memory, executive functions, and speed. *Neuropsychologia* 47, 916–927.
- Kennerley, S.W., Dahmubed, A.F., Lara, A.H., and Wallis, J.D. (2009). Neurons in the frontal lobe encode the value of multiple decision variables. *J. Cogn. Neurosci.* 21, 1162–1178.

Références

- Kerchner, G.A., Racine, C.A., Hale, S., Wilhelm, R., Laluz, V., Miller, B.L., and Kramer, J.H. (2012). Cognitive processing speed in older adults: relationship with white matter integrity. *PloS One* 7, e50425.
- Keren, N.I., Lozar, C.T., Harris, K.C., Morgan, P.S., and Eckert, M.A. (2009). In vivo mapping of the human locus coeruleus. *Neuroimage* 47, 1261–1267.
- Khachaturian, H., and Watson, S.J. (1982). Some perspectives on monoamine-opioid peptide interaction in rat central nervous system. *Brain Res. Bull.* 9, 441–462.
- Kienast, T., and Heinz, A. (2006). Dopamine and the diseased brain. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 5, 109–131.
- Kim, S.-I. (2013). Neuroscientific model of motivational process. *Front. Psychol.* 4, 98.
- Kim, S., and Lee, D. (2011). Prefrontal cortex and impulsive decision making. *Biol. Psychiatry* 69, 1140–1146.
- Kim, C., Cilles, S.E., Johnson, N.F., and Gold, B.T. (2012). Domain general and domain preferential brain regions associated with different types of task switching: a meta-analysis. *Hum. Brain Mapp.* 33, 130–142.
- Kimura, M., and Matsumoto, N. (1997). Nigrostriatal dopamine system may contribute to behavioral learning through providing reinforcement signals to the striatum. *Eur. Neurol.* 38 Suppl 1, 11–17.
- King, M.A., Bradshaw, S., Chang, A.H., Pintar, J.E., and Pasternak, G.W. (2001). Potentiation of opioid analgesia in dopamine2 receptor knock-out mice: evidence for a tonically active anti-opioid system. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 21, 7788–7792.
- King-Casas, B., Tomlin, D., Anen, C., Camerer, C.F., Quartz, S.R., and Montague, P.R. (2005). Getting to Know You: Reputation and Trust in a Two-Person Economic Exchange. *Science* 308, 78–83.
- King-Casas, B., Sharp, C., Lomax-Bream, L., Lohrenz, T., Fonagy, P., and Montague, P.R. (2008). The rupture and repair of cooperation in borderline personality disorder. *Science* 321, 806–810.
- Kirchner, W.K. (1958). Age differences in short-term retention of rapidly changing information. *J. Exp. Psychol.* 55, 352–358.
- Klos, K.J., Bower, J.H., Josephs, K.A., Matsumoto, J.Y., and Ahlskog, J.E. (2005). Pathological hypersexuality predominantly linked to adjuvant dopamine agonist therapy in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat. Disord.* 11, 381–386.
- Klucharev, V., Hytönen, K., Rijpkema, M., Smidts, A., and Fernández, G. (2009). Reinforcement learning signal predicts social conformity. *Neuron* 61, 140–151.
- Knight, S.J.G. (2012). Fairness or anger in ultimatum game rejections? *J. Eur. Psychol. Stud. JEPS* 3.
- Knoch, D., Pascual-Leone, A., Meyer, K., Treyer, V., and Fehr, E. (2006). Diminishing Reciprocal Fairness by Disrupting the Right Prefrontal Cortex. *Science* 314, 829–832.
- Knutson, B. (2004). Sweet Revenge? *Science* 305, 1246–1247.
- Kobayakawa, M., Koyama, S., Mimura, M., and Kawamura, M. (2008). Decision making in Parkinson's disease: Analysis of behavioral and physiological patterns in the Iowa gambling task. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 23, 547–552.
- Kocher, M., and Sutter, M. (2007). Individual versus group behavior and the role of the decision making procedure in gift-exchange experiments. *Empirica* 34, 63–88.
- Kocoska-Maras, L., Zethraeus, N., Rådestad, A.F., Ellingsen, T., von Schoultz, B., Johannesson, M., and Hirschberg, A.L. (2011). A randomized trial of the effect of testosterone and estrogen on verbal fluency, verbal memory, and spatial ability in healthy postmenopausal women. *Fertil. Steril.* 95, 152–157.
- Koenigs, M., and Tranel, D. (2007). Irrational economic decision-making after ventromedial prefrontal damage: evidence from the Ultimatum Game. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 27, 951–956.

Références

- Koenigs, M., Young, L., Adolphs, R., Tranel, D., Cushman, F., Hauser, M., and Damasio, A. (2007). Damage to the prefrontal cortex increases utilitarian moral judgements. *Nature* 446, 908–911.
- Kolb, B., Mychasiuk, R., Muhammad, A., Li, Y., Frost, D.O., and Gibb, R. (2012). Experience and the developing prefrontal cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 109 Suppl 2, 17186–17193.
- Van der Kooij, M.A., and Sandi, C. (2012). Social memories in rodents: methods, mechanisms and modulation by stress. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 36, 1763–1772.
- Korchounov, A., Meyer, M.F., and Krasnianski, M. (2010). Postsynaptic nigrostriatal dopamine receptors and their role in movement regulation. *J. Neural Transm.* 117, 1359–1369.
- Koriat, A. (2012). When are two heads better than one and why? *Science* 336, 360–362.
- Kosta, P., Argyropoulou, M.I., Markoula, S., and Konitsiotis, S. (2006). MRI evaluation of the basal ganglia size and iron content in patients with Parkinson's disease. *J. Neurol.* 253, 26–32.
- Kouneiher, F., Charron, S., and Koechlin, E. (2009). Motivation and cognitive control in the human prefrontal cortex. *Nat. Neurosci.* 12, 939–945.
- Krajbich, I., Adolphs, R., Tranel, D., Denburg, N.L., and Camerer, C.F. (2009). Economic Games Quantify Diminished Sense of Guilt in Patients with Damage to the Prefrontal Cortex. *J. Neurosci.* 29, 2188–2192.
- Kramer, A.F., Hahn, S., and Gopher, D. (1999). Task coordination and aging: explorations of executive control processes in the task switching paradigm. *Acta Psychol. (Amst.)* 101, 339–378.
- Kray, J., Li, K.Z.H., and Lindenberger, U. (2002). Age-related changes in task-switching components: the role of task uncertainty. *Brain Cogn.* 49, 363–381.
- Kray, J., Eber, J., and Lindenberger, U. (2004). Age differences in executive functioning across the lifespan: the role of verbalization in task preparation. *Acta Psychol. (Amst.)* 115, 143–165.
- Kringelbach, M.L., and Berridge, K.C. (2010). The Functional Neuroanatomy of Pleasure and Happiness. *Discov. Med.* 9, 579.
- Kugler, T., Kausel, E.E., and Kocher, M.G. (2012). Are Groups More Rational than Individuals? A Review of Interactive Decision Making in Groups. SSRN ELibrary.
- Kuiper, G.G., Shughrue, P.J., Merchenthaler, I., and Gustafsson, J.A. (1998). The estrogen receptor beta subtype: a novel mediator of estrogen action in neuroendocrine systems. *Front. Neuroendocrinol.* 19, 253–286.
- Laland, K.N. (2004). Social learning strategies. *Anim. Learn. Behav.* 32, 4–14.
- Laland, K.N. (2008). Animal cultures. *Curr. Biol. CB* 18, R366–370.
- Lamm, C., and Singer, T. (2010). The role of anterior insular cortex in social emotions. *Brain Struct. Funct.* 214, 579–591.
- LeDoux, J. (2003). The emotional brain, fear, and the amygdala. *Cell. Mol. Neurobiol.* 23, 727–738.
- Lee, D. (2008). Game theory and neural basis of social decision making. *Nat. Neurosci.* 11, 404–409.
- Lee, D., Seo, H., and Jung, M.W. (2012). Neural basis of reinforcement learning and decision making. *Annu. Rev. Neurosci.* 35, 287–308.
- Lehéricy, S., Sharman, M.A., Dos Santos, C.L., Paquin, R., and Gallea, C. (2012). Magnetic resonance imaging of the substantia nigra in Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 27, 822–830.
- Leknes, S., and Tracey, I. (2008). A common neurobiology for pain and pleasure. *Nat. Rev. Neurosci.* 9, 314–320.
- Leonards, U., Ibanez, V., and Giannakopoulos, P. (2002). The role of stimulus type in age-related changes of visual working memory. *Exp. Brain Res. Exp. Hirnforsch. Expérimentation Cérébrale* 146, 172–183.

Références

- Lethaby, A., Hogervorst, E., Richards, M., Yesufu, A., and Yaffe, K. (2008). Hormone replacement therapy for cognitive function in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst. Rev.* Online CD003122.
- Levy, D.J., and Glimcher, P.W. (2012). The root of all value: a neural common currency for choice. *Curr. Opin. Neurobiol.* 22, 1027–1038.
- Levy, O.A., Malagelada, C., and Greene, L.A. (2009). Cell death pathways in Parkinson's disease: proximal triggers, distal effectors, and final steps. *Apoptosis* 14, 478–500.
- Lewin, K. (2007). *Principles of Topological Psychology* (Read Books).
- Lewis, K., Gonzalez, M., and Kaufman, J. (2012). Social selection and peer influence in an online social network. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 109, 68–72.
- Li, J., Xiao, E., Houser, D., and Montague, P.R. (2009). Neural responses to sanction threats in two-party economic exchange. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 106, 16835–16840.
- Lieberman, M.D. (2007). The X- and C-Systems: The Neural Basis of Automatic and Controlled Social Cognition. In *Social Neuroscience: Integrating Biological and Psychological Explanations of Social Behavior*, E. Harmon-Jones, and P. Winkielman, eds. (New York, NY, US: Guilford Press), pp. 290–315.
- Liljeholm, M., and O'Doherty, J.P. (2012). Contributions of the striatum to learning, motivation, and performance: an associative account. *Trends Cogn. Sci.* 16, 467–475.
- Lim, S.-Y., Evans, A.H., and Miyasaki, J.M. (2008). Impulse control and related disorders in Parkinson's disease: review. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1142, 85–107.
- Lima, M.M.S., Martins, E.F., Delattre, A.M., Proenca, M.B., Mori, M.A., Carabelli, B., and Ferraz, A.C. (2012). Motor and non-motor features of Parkinson's disease - a review of clinical and experimental studies. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 11, 439–449.
- Lin, A., Adolphs, R., and Rangel, A. (2012). Social and monetary reward learning engage overlapping neural substrates. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 7, 274–281.
- Van der Linden, M., Brédart, S., and Beerten, A. (1994). Age-related differences in updating working memory. *Br. J. Psychol. Lond. Engl.* 1993 85 (Pt 1), 145–152.
- Lindgren, H.S., and Dunnett, S.B. (2012). Cognitive dysfunction and depression in Parkinson's disease: what can be learned from rodent models? *Eur. J. Neurosci.* 35, 1894–1907.
- Litt, A., Plassmann, H., Shiv, B., and Rangel, A. (2011). Dissociating Valuation and Saliency Signals during Decision-Making. *Cereb. Cortex* 21, 95–102.
- Lohrenz, T., McCabe, K., Camerer, C.F., and Montague, P.R. (2007). Neural signature of fictive learning signals in a sequential investment task. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 104, 9493–9498.
- Lord, C., Engert, V., Lupien, S.J., and Pruessner, J.C. (2010). Effect of sex and estrogen therapy on the aging brain: a voxel-based morphometry study. *Menopause New York N* 17, 846–851.
- Losin, E.A.R., Iacoboni, M., Martin, A., Cross, K.A., and Dapretto, M. (2012). Race modulates neural activity during imitation. *NeuroImage* 59, 3594–3603.
- Losin, E.A.R., Cross, K.A., Iacoboni, M., and Dapretto, M. (2013). Neural processing of race during imitation: Self-Similarity Versus Social Status. *Hum. Brain Mapp.*
- Lotfipour, A.K., Wharton, S., Schwarz, S.T., Gontu, V., Schäfer, A., Peters, A.M., Bowtell, R.W., Auer, D.P., Gowland, P.A., and Bajaj, N.P.S. (2012). High resolution magnetic susceptibility mapping of the substantia nigra in Parkinson's disease. *J. Magn. Reson. Imaging JMRI* 35, 48–55.
- Luebke, J., Barbas, H., and Peters, A. (2010). Effects of normal aging on prefrontal area 46 in the rhesus monkey. *Brain Res. Rev.* 62, 212–232.

Références

- Lui, J.H., Hansen, D.V., and Kriegstein, A.R. (2011). Development and Evolution of the Human Neocortex. *Cell* 146, 18–36.
- Ma, Y., Wang, C., and Han, S. (2011). Neural responses to perceived pain in others predict real-life monetary donations in different socioeconomic contexts. *Neuroimage* 57, 1273–1280.
- MacDonald, A.W., Cohen, J.D., Stenger, V.A., and Carter, C.S. (2000). Dissociating the Role of the Dorsolateral Prefrontal and Anterior Cingulate Cortex in Cognitive Control. *Science* 288, 1835–1838.
- Mackintosh, N.J. (1975). A theory of attention: Variations in the associability of stimuli with reinforcement. *Psychol. Rev.* 82, 276–298.
- Madden, D.J., Costello, M.C., Dennis, N.A., Davis, S.W., Shepler, A.M., Spaniol, J., Bucur, B., and Cabeza, R. (2010). Adult age differences in functional connectivity during executive control. *NeuroImage* 52, 643–657.
- Mahler, S.V., and Berridge, K.C. (2012). What and when to “want”? Amygdala-based focusing of incentive salience upon sugar and sex. *Psychopharmacology (Berl.)* 221, 407–426.
- Mainen, Z.F., and Kepecs, A. (2009). Neural representation of behavioral outcomes in the orbitofrontal cortex. *Curr. Opin. Neurobiol.* 19, 84–91.
- Maisonneuve, J. (2002). *Que sais-je : La Dynamique des groupes* (Presses Universitaires de France - PUF).
- Maki, P.M. (2006). Hormone therapy and cognitive function: is there a critical period for benefit? *Neuroscience* 138, 1027–1030.
- Maki, P.M. (2012). Minireview: effects of different HT formulations on cognition. *Endocrinology* 153, 3564–3570.
- Maki, P.M., and Dumas, J. (2009). Mechanisms of action of estrogen in the brain: insights from human neuroimaging and psychopharmacologic studies. *Semin. Reprod. Med.* 27, 250–259.
- Maki, P.M., and Henderson, V.W. (2012). Hormone therapy, dementia, and cognition: the Women’s Health Initiative 10 years on. *Climacteric J. Int. Menopause Soc.* 15, 256–262.
- Maki, P.M., and Sundermann, E. (2009). Hormone therapy and cognitive function. *Hum. Reprod. Update* 15, 667–681.
- Maki, P.M., Zonderman, A.B., and Resnick, S.M. (2001). Enhanced verbal memory in nondemented elderly women receiving hormone-replacement therapy. *Am. J. Psychiatry* 158, 227–233.
- Maki, P.M., Gast, M.J., Vieweg, A.J., Burriss, S.W., and Yaffe, K. (2007). Hormone therapy in menopausal women with cognitive complaints: a randomized, double-blind trial. *Neurology* 69, 1322–1330.
- Maki, P.M., Rubin, L.H., Fornelli, D., Drogos, L., Banuvar, S., Shulman, L.P., and Geller, S.E. (2009). Effects of botanicals and combined hormone therapy on cognition in postmenopausal women. *Menopause New York N* 16, 1167–1177.
- Maldjian, J.A., Laurienti, P.J., Kraft, R.A., and Burdette, J.H. (2003). An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *NeuroImage* 19, 1233–1239.
- Mamikonyan, E., Siderowf, A.D., Duda, J.E., Potenza, M.N., Horn, S., Stern, M.B., and Weintraub, D. (2008). Long-term follow-up of impulse control disorders in Parkinson’s disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 23, 75–80.
- Mars, R.B., and Grol, M.J. (2007). Dorsolateral Prefrontal Cortex, Working Memory, and Prospective Coding for Action. *J. Neurosci.* 27, 1801–1802.
- Mason, W.A., Capitanio, J.P., Machado, C.J., Mendoza, S.P., and Amaral, D.G. (2006). Amygdectomy and responsiveness to novelty in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*): generality and individual consistency of effects. *Emot. Wash. DC* 6, 73–81.

Références

- Massey, L.A., and Yousry, T.A. (2010). Anatomy of the substantia nigra and subthalamic nucleus on MR imaging. *Neuroimaging Clin. N. Am.* 20, 7–27.
- Masten, C.L., Eisenberger, N.I., Borofsky, L.A., Pfeifer, J.H., McNealy, K., Mazziotta, J.C., and Dapretto, M. (2009). Neural correlates of social exclusion during adolescence: understanding the distress of peer rejection. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 4, 143–157.
- Matsumoto, M., and Hikosaka, O. (2009). Two types of dopamine neuron distinctly convey positive and negative motivational signals. *Nature* 459, 837–841.
- Mayr, U. (2001). Age differences in the selection of mental sets: The role of inhibition, stimulus ambiguity, and response-set overlap. *Psychol. Aging* 16, 96–109.
- Mazaika, P.K., Hoeft, F., Glover, G., and Reiss, A.L. (2009). Methods and Software for fMRI Analysis of Clinical Subjects. *NeuroImage* 47, S58.
- McCarthy, M.M. (2008). Estradiol and the Developing Brain. *Physiol. Rev.* 88, 91–134.
- McCarthy, M.M. (2009). The Two Faces of Estradiol: Effects on the Developing Brain. *The Neuroscientist* 15, 599–610.
- McClelland, D.C. (1988). *Human Motivation* (Cambridge University Press).
- McEwen, B. (2002). Estrogen actions throughout the brain. *Recent Prog. Horm. Res.* 57, 357–384.
- McIntyre, L.J. (2002). *The practical skeptic: Core concepts in sociology* (McGraw-Hill).
- Van der Meer, M.A.A., and Redish, A.D. (2011). Ventral striatum: a critical look at models of learning and evaluation. *Curr. Opin. Neurobiol.* 21, 387–392.
- Meiran, N. (1996). Reconfiguration of processing mode prior to task performance. *J. Exp. Psychol. Learn. Mem. Cogn.* 22, 1423.
- Meiran, N., Gotler, A., and Perlman, A. (2001). Old age is associated with a pattern of relatively intact and relatively impaired task-set switching abilities. *J. Gerontol. B. Psychol. Sci. Soc. Sci.* 56, P88–102.
- Melzer, T.R., Watts, R., MacAskill, M.R., Pitcher, T.L., Livingston, L., Keenan, R.J., Dalrymple-Alford, J.C., and Anderson, T.J. (2013). White matter microstructure deteriorates across cognitive stages in Parkinson disease. *Neurology* 80, 1841–1849.
- Menke, R.A., Scholz, J., Miller, K.L., Deoni, S., Jbabdi, S., Matthews, P.M., and Zarei, M. (2009). MRI characteristics of the substantia nigra in Parkinson's disease: A combined quantitative T1 and DTI study. *NeuroImage* 47, 435–441.
- Menke, R.A., Jbabdi, S., Miller, K.L., Matthews, P.M., and Zarei, M. (2010). Connectivity-based segmentation of the substantia nigra in human and its implications in Parkinson's disease. *NeuroImage* 52, 1175–1180.
- Menon, V., and Uddin, L.Q. (2010). Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Struct. Funct.* 214, 655–667.
- Miller, J.M., and Pliskin, N.H. (2006). The clinical utility of the Mattis Dementia Rating Scale in assessing cognitive decline in Alzheimer's disease. *Int. J. Neurosci.* 116, 613–627.
- Minati, L., Grisoli, M., Carella, F., De Simone, T., Bruzzone, M.G., and Savoiardo, M. (2007). Imaging degeneration of the substantia nigra in Parkinson disease with inversion-recovery MR imaging. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 28, 309–313.
- Mitchell, J.P., Ames, D.L., Jenkins, A.C., and Banaji, M.R. (2009). Neural correlates of stereotype application. *J. Cogn. Neurosci.* 21, 594–604.
- Mitsiades, N., Correa, D., Gross, C.P., Hurria, A., and Slovin, S.F. (2008). Cognitive effects of hormonal therapy in older adults. *Semin. Oncol.* 35, 569–581.

Références

- Miyake, A., Friedman, N.P., Emerson, M.J., Witzki, A.H., Howerter, A., and Wager, T.D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “Frontal Lobe” tasks: a latent variable analysis. *Cognit. Psychol.* 41, 49–100.
- Mohr, P.N.C., Li, S.-C., and Heekeren, H.R. (2010). Neuroeconomics and aging: neuromodulation of economic decision making in old age. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 34, 678–688.
- Mojzisch, A., and Krug, K. (2008). Cells, circuits, and choices: social influences on perceptual decision making. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* 8, 498–508.
- Moll, J., De Oliveira-Souza, R., and Zahn, R. (2008). The neural basis of moral cognition: sentiments, concepts, and values. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1124, 161–180.
- Molnár, Z. (2011). Evolution of cerebral cortical development. *Brain. Behav. Evol.* 78, 94–107.
- Monosov, I.E., and Hikosaka, O. (2012). Regionally Distinct Processing of Rewards and Punishments by the Primate Ventromedial Prefrontal Cortex. *J. Neurosci.* 32, 10318–10330.
- Montague, P.R., Dayan, P., and Sejnowski, T.J. (1996). A framework for mesencephalic dopamine systems based on predictive Hebbian learning. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 16, 1936–1947.
- Montgomery, K.J. (1954). The role of the exploratory drive in learning. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 47, 60–64.
- Moretti, L., Dragone, D., and di Pellegrino, G. (2009). Reward and social valuation deficits following ventromedial prefrontal damage. *J. Cogn. Neurosci.* 21, 128–140.
- Morgan, T.J.H., and Laland, K.N. (2012). The biological bases of conformity. *Front. Neurosci.* 6, 87.
- Morgane, P.J. (1961). Alterations in feeding and drinking behavior of rats with lesions in globi pallidi. *Am. J. Physiol. -- Leg. Content* 201, 420–428.
- Morris, N., and Jones, D.M. (1990). Memory updating in working memory: The role of the central executive. *Br. J. Psychol.* 81, 111–121.
- Morris, G., Nevet, A., Arkadir, D., Vaadia, E., and Bergman, H. (2006). Midbrain dopamine neurons encode decisions for future action. *Nat. Neurosci.* 9, 1057–1063.
- Morrison, J.H., and Baxter, M.G. (2012). The ageing cortical synapse: hallmarks and implications for cognitive decline. *Nat. Rev. Neurosci.* 13, 240–250.
- Mowrer, O. (1956). Two-factor learning theory reconsidered, with special reference to secondary reinforcement and the concept of habit. *Psychol. Rev.* March 1956 63, 114–128.
- Mukherjee, K. (2010). A dual system model of preferences under risk. *Psychol. Rev.* 117, 243–255.
- Müller, N.G., and Knight, R.T. (2006). The functional neuroanatomy of working memory: contributions of human brain lesion studies. *Neuroscience* 139, 51–58.
- Murray, E.A. (2007). The amygdala, reward and emotion. *Trends Cogn. Sci.* 11, 489–497.
- Nakahara, H., and Hikosaka, O. (2012). Learning to represent reward structure: a key to adapting to complex environments. *Neurosci. Res.* 74, 177–183.
- Nakahara, H., Itoh, H., Kawagoe, R., Takikawa, Y., and Hikosaka, O. (2004). Dopamine neurons can represent context-dependent prediction error. *Neuron* 41, 269–280.
- Naqvi, N.H., and Bechara, A. (2009). The hidden island of addiction: the insula. *Trends Neurosci.* 32, 56–67.
- Neary, D., Snowden, J.S., Gustafson, L., Passant, U., Stuss, D., Black, S., Freedman, M., Kertesz, A., Robert, P.H., Albert, M., et al. (1998). Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 51, 1546–1554.

Références

- Neary, D., Snowden, J., and Mann, D. (2005). Frontotemporal dementia. *Lancet Neurol.* 4, 771–780.
- Nee, D.E., Kastner, S., and Brown, J.W. (2011). Functional heterogeneity of conflict, error, task-switching, and unexpectedness effects within medial prefrontal cortex. *Neuroimage* 54, 528–540.
- Neumann, J. von, and Morgenstern, O. (2007). *Theory of Games and Economic Behavior* (Commemorative Edition) (Princeton University Press).
- Nicolle, A., Klein-Flügge, M.C., Hunt, L.T., Vlaev, I., Dolan, R.J., and Behrens, T.E.J. (2012). An agent independent axis for executed and modeled choice in medial prefrontal cortex. *Neuron* 75, 1114–1121.
- Nigg, J.T. (2000). On inhibition/disinhibition in developmental psychopathology: views from cognitive and personality psychology and a working inhibition taxonomy. *Psychol. Bull.* 126, 220–246.
- Nishijo, H., Ono, T., and Nishino, H. (1988). Single neuron responses in amygdala of alert monkey during complex sensory stimulation with affective significance. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 8, 3570–3583.
- O’Connell, L.A., and Hofmann, H.A. (2011). The vertebrate mesolimbic reward system and social behavior network: a comparative synthesis. *J. Comp. Neurol.* 519, 3599–3639.
- O’Doherty, J.P. (2011). Contributions of the ventromedial prefrontal cortex to goal-directed action selection. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1239, 118–129.
- O’Doherty, J., Dayan, P., Schultz, J., Deichmann, R., Friston, K., and Dolan, R.J. (2004). Dissociable roles of ventral and dorsal striatum in instrumental conditioning. *Science* 304, 452–454.
- O’Sullivan, S.S., Wu, K., Politis, M., Lawrence, A.D., Evans, A.H., Bose, S.K., Djamshidian, A., Lees, A.J., and Piccini, P. (2011). Cue-induced striatal dopamine release in Parkinson’s disease-associated impulsive-compulsive behaviours. *Brain J. Neurol.* 134, 969–978.
- Okai, D., Samuel, M., Askey-Jones, S., David, A.S., and Brown, R.G. (2011). Impulse control disorders and dopamine dysregulation in Parkinson’s disease: a broader conceptual framework. *Eur. J. Neurol. Off. J. Eur. Fed. Neurol. Soc.* 18, 1379–1383.
- Olds, J., and Milner, P. (1954). Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 47, 419–427.
- Olds, M.E., and Fobes, J.L. (1981). The Central Basis of Motivation: Intracranial Self-Stimulation Studies. *Annu. Rev. Psychol.* 32, 523–574.
- Olsson, A., and Phelps, E.A. (2007). Social learning of fear. *Nat. Neurosci.* 10, 1095–1102.
- Osterlund, M., Kuiper, G.G., Gustafsson, J.A., and Hurd, Y.L. (1998). Differential distribution and regulation of estrogen receptor-alpha and -beta mRNA within the female rat brain. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 54, 175–180.
- Van Overwalle, F. (2009). Social cognition and the brain: a meta-analysis. *Hum. Brain Mapp.* 30, 829–858.
- Owen, A.M., McMillan, K.M., Laird, A.R., and Bullmore, E. (2005). N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Hum. Brain Mapp.* 25, 46–59.
- Oyama, K., Hernádi, I., Iijima, T., and Tsutsui, K.-I. (2010). Reward Prediction Error Coding in Dorsal Striatal Neurons. *J. Neurosci.* 30, 11447–11457.
- Pa, J., Possin, K.L., Wilson, S.M., Quitania, L.C., Kramer, J.H., Boxer, A.L., Weiner, M.W., and Johnson, J.K. (2010). Gray matter correlates of set-shifting among neurodegenerative disease, mild cognitive impairment, and healthy older adults. *J. Int. Neuropsychol. Soc. JINS* 16, 640–650.
- Padoa-Schioppa, C., and Assad, J.A. (2006). Neurons in the orbitofrontal cortex encode economic value. *Nature* 441, 223–226.
- Pagonabarraga, J., and Kulisevsky, J. (2012). Cognitive impairment and dementia in Parkinson’s disease. *Neurobiol. Dis.* 46, 590–596.

Références

- Palmer, C.R., and Kristan, W.B., Jr (2011). Contextual modulation of behavioral choice. *Curr. Opin. Neurobiol.* 21, 520–526.
- Palmiter, R.D. (2007). Is dopamine a physiologically relevant mediator of feeding behavior? *Trends Neurosci.* 30, 375–381.
- Park, D.C., and Reuter-Lorenz, P. (2009). The adaptive brain: aging and neurocognitive scaffolding. *Annu. Rev. Psychol.* 60, 173–196.
- Park, S.Q., Kahnt, T., Talmi, D., Rieskamp, J., Dolan, R.J., and Heekeren, H.R. (2012). Adaptive coding of reward prediction errors is gated by striatal coupling. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 109, 4285–4289.
- Parkinson, J. (1817). *An essay on the shaking palsy* (Printed by Whittingham and Rowland for Sherwood, Neely, and Jones).
- Pasquereau, B., and Turner, R.S. (2013). Limited Encoding of Effort by Dopamine Neurons in a Cost-Benefit Trade-off Task. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 33, 8288–8300.
- Paton, J.J., Belova, M.A., Morrison, S.E., and Salzman, C.D. (2006). The primate amygdala represents the positive and negative value of visual stimuli during learning. *Nature* 439, 865–870.
- Patton, J.H., Stanford, M.S., and Barratt, E.S. (1995). Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J. Clin. Psychol.* 51, 768–774.
- Paulus, M.P., and Stein, M.B. (2006). An insular view of anxiety. *Biol. Psychiatry* 60, 383–387.
- Paulus, M.P., and Yu, A.J. (2012). Emotion and decision-making: affect-driven belief systems in anxiety and depression. *Trends Cogn. Sci.* 16, 476–483.
- Pavlov, I.P. (1927). *Conditioned reflexes* (Courier Dover Publications).
- Pearce, J.M., and Hall, G. (1980). A model for Pavlovian learning: variations in the effectiveness of conditioned but not of unconditioned stimuli. *Psychol. Rev.* 87, 532–552.
- Peciña, S., and Berridge, K.C. (2005). Hedonic hot spot in nucleus accumbens shell: where do mu-opioids cause increased hedonic impact of sweetness? *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 25, 11777–11786.
- Peciña, S., Cagniard, B., Berridge, K.C., Aldridge, J.W., and Zhuang, X. (2003). Hyperdopaminergic Mutant Mice Have Higher “Wanting” But Not “Liking” for Sweet Rewards. *J. Neurosci.* 23, 9395–9402.
- Perry, R.J., and Hodges, J.R. (2000). Differentiating frontal and temporal variant frontotemporal dementia from Alzheimer’s disease. *Neurology* 54, 2277–2284.
- Persad, C.C., Zubieta, J.-K., Love, T., Wang, H., Tkaczyk, A., and Smith, Y.R. (2009). Enhanced neuroactivation during verbal memory processing in postmenopausal women receiving short-term hormone therapy. *Fertil. Steril.* 92, 197–204.
- Pessoa, L. (2010a). Emotion and cognition and the amygdala: from “what is it?” to “what’s to be done?” *Neuropsychologia* 48, 3416–3429.
- Pessoa, L. (2010b). Embedding reward signals into perception and cognition. *Front. Neurosci.* 4.
- Peters, J., and Büchel, C. (2009). Overlapping and Distinct Neural Systems Code for Subjective Value during Intertemporal and Risky Decision Making. *J. Neurosci.* 29, 15727–15734.
- Petit, E. (2009). Émotions et prise de décision dans le jeu de l’ultimatum. *Cah. Int. Psychol. Soc. Numéro* 83, 71–90.
- Petit, E. (2010). La négociation : les enseignements du jeu de l’ultimatum. *Négociations n°* 13, 77–96.

Références

- Pfaff, D.W., Gerlach, J.L., McEwen, B.S., Ferin, M., Carmel, P., and Zimmerman, E.A. (1976). Autoradiographic localization of hormone-concentrating cells in the brain of the female rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.* 170, 279–293.
- Pfister, H.-R., and Böhm, G. (2012). Responder Feelings in a Three-Player Three-Option Ultimatum Game: Affective Determinants of Rejection Behavior. *Games* 3, 1–29.
- Phan, K.L., Sripada, C.S., Angstadt, M., and McCabe, K. (2010). Reputation for reciprocity engages the brain reward center. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107, 13099–13104.
- Phillips, A.G., and Fibiger, H.C. (1978). The role of dopamine in maintaining intracranial self-stimulation in the ventral tegmentum, nucleus accumbens, and medial prefrontal cortex. *Can. J. Psychol.* 32, 58–66.
- Phillips, S.M., and Sherwin, B.B. (1992). Effects of estrogen on memory function in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 17, 485–495.
- Pichon, S., and Vuilleumier, P. (2011). [Neuroimaging and neuroscience of emotional processes]. *Médecine Sci. MS* 27, 763–770.
- Pillutla, M.M., and Murnighan, J.K. (1996). Unfairness, Anger, and Spite: Emotional Rejections of Ultimatum Offers. *Organ. Behav. Hum. Decis. Process.* 68, 208–224.
- Pine, A., Seymour, B., Roiser, J.P., Bossaerts, P., Friston, K.J., Curran, H.V., and Dolan, R.J. (2009). Encoding of marginal utility across time in the human brain. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 29, 9575–9581.
- Podell, J.E., Sambataro, F., Murty, V.P., Emery, M.R., Tong, Y., Das, S., Goldberg, T.E., Weinberger, D.R., and Mattay, V.S. (2012). Neurophysiological correlates of age-related changes in working memory updating. *Neuroimage* 62, 2151–2160.
- Poletti, M., and Bonuccelli, U. (2012). Acute and chronic cognitive effects of levodopa and dopamine agonists in patients with Parkinson's disease: a review. *Ther. Adv. Psychopharmacol.* 2045125312470130.
- Poletti, M., Logi, C., Lucetti, C., Del Dotto, P., Baldacci, F., Vergallo, A., Ulivi, M., Del Sarto, S., Rossi, G., Ceravolo, R., et al. (2013). A Single-Center, Cross-Sectional Prevalence Study of Impulse Control Disorders in Parkinson Disease: Association With Dopaminergic Drugs. *J. Clin. Psychopharmacol.*
- Politis, M., Loane, C., Wu, K., O'Sullivan, S.S., Woodhead, Z., Kiferle, L., Lawrence, A.D., Lees, A.J., and Piccini, P. (2013). Neural response to visual sexual cues in dopamine treatment-linked hypersexuality in Parkinson's disease. *Brain J. Neurol.* 136, 400–411.
- Popat, R.A., Van Den Eeden, S.K., Tanner, C.M., McGuire, V., Bernstein, A.L., Bloch, D.A., Leimpeter, A., and Nelson, L.M. (2005). Effect of reproductive factors and postmenopausal hormone use on the risk of Parkinson disease. *Neurology* 65, 383–390.
- Postle, B.R., Ferrarelli, F., Hamidi, M., Feredoes, E., Massimini, M., Peterson, M., Alexander, A., and Tononi, G. (2006). Repetitive transcranial magnetic stimulation dissociates working memory manipulation from retention functions in the prefrontal, but not posterior parietal, cortex. *J. Cogn. Neurosci.* 18, 1712–1722.
- Prévost, C., Pessiglione, M., Météreau, E., Cléry-Melin, M.-L., and Dreher, J.-C. (2010). Separate valuation subsystems for delay and effort decision costs. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 30, 14080–14090.
- Pruessner, J.C., Dedovic, K., Khalili-Mahani, N., Engert, V., Pruessner, M., Buss, C., Renwick, R., Dagher, A., Meaney, M.J., and Lupien, S. (2008). Deactivation of the Limbic System During Acute Psychosocial Stress: Evidence from Positron Emission Tomography and Functional Magnetic Resonance Imaging Studies. *Biol. Psychiatry* 63, 234–240.
- Puig, M.V., and Gullledge, A.T. (2011). Serotonin and Prefrontal Cortex Function: Neurons, Networks, and Circuits. *Mol. Neurobiol.* 44, 449–464.
- De Quervain, D.J.-F., Fischbacher, U., Treyer, V., Schellhammer, M., Schnyder, U., Buck, A., and Fehr, E. (2004). The neural basis of altruistic punishment. *Science* 305, 1254–1258.

Références

- Quoniam, N., and Bungener, C. (2004). Les théories psychologiques de la motivation. *Psychol. Neuropsychiatr. Vieil.* 2, 7–18.
- Rabin, M. (1993). Incorporating Fairness into Game Theory and Economics. *Am. Econ. Rev.* 83, 1281–1302.
- Raff, U., Hutchinson, M., Rojas, G.M., and Huete, I. (2006). Inversion recovery MRI in idiopathic Parkinson disease is a very sensitive tool to assess neurodegeneration in the substantia nigra: preliminary investigation. *Acad. Radiol.* 13, 721–727.
- Rakic, P. (2009). Evolution of the neocortex: a perspective from developmental biology. *Nat. Rev. Neurosci.* 10, 724–735.
- Rana, A.Q., Masroor, M.S., and Khan, A.S. (2013). A review of methods used to study cognitive deficits in Parkinson's disease. *Neurol. Res.* 35, 1–6.
- Rangel, A., and Clithero, J.A. (2012). Value normalization in decision making: theory and evidence. *Curr. Opin. Neurobiol.* 22, 970–981.
- Rangel, A., and Hare, T. (2010). Neural computations associated with goal-directed choice. *Curr. Opin. Neurobiol.* 20, 262–270.
- Rangel, A., Camerer, C., and Montague, P.R. (2008). A framework for studying the neurobiology of value-based decision making. *Nat. Rev. Neurosci.* 9, 545–556.
- Rapoport, A. (1965). *Prisoner's dilemma: A study in conflict and cooperation* (University of Michigan Press).
- Ravizza, S.M., and Carter, C.S. (2008). Shifting set about task switching: behavioral and neural evidence for distinct forms of cognitive flexibility. *Neuropsychologia* 46, 2924–2935.
- Ray, N.J., and Strafella, A.P. (2012). The neurobiology and neural circuitry of cognitive changes in Parkinson's disease revealed by functional neuroimaging. *Mov. Disord.* 27, 1484–1492.
- Raz, N., Rodrigue, K.M., Kennedy, K.M., and Acker, J.D. (2004). Hormone replacement therapy and age-related brain shrinkage: regional effects. *Neuroreport* 15, 2531–2534.
- Redick, T.S., and Lindsey, D.R.B. (2013). Complex span and n-back measures of working memory: A meta-analysis. *Psychon. Bull. Rev.*
- Redick, T.S., Calvo, A., Gay, C.E., and Engle, R.W. (2011). Working memory capacity and go/no-go task performance: selective effects of updating, maintenance, and inhibition. *J. Exp. Psychol. Learn. Mem. Cogn.* 37, 308–324.
- Reiff, J., and Jost, W.H. (2011). Drug-induced impulse control disorders in Parkinson's disease. *J. Neurol.* 258, 323–327.
- Rescorla, R.A. (1988). Pavlovian conditioning: It's not what you think it is. *Am. Psychol.* 151–160.
- Rescorla, R., and Wagner, A. (1972). A theory of Pavlovian conditioning: Variations in the effectiveness of reinforcement and nonreinforcement. In *Classical Conditioning II: Current Research and Theory*, A. Black, and W. Prokasy, eds. (Appleton-Century-Crofts), pp. 64–99.
- Resnick, S.M., Maki, P.M., Golski, S., Kraut, M.A., and Zonderman, A.B. (1998). Effects of estrogen replacement therapy on PET cerebral blood flow and neuropsychological performance. *Horm. Behav.* 34, 171–182.
- Resnick, S.M., Espeland, M.A., Jaramillo, S.A., Hirsch, C., Stefanick, M.L., Murray, A.M., Ockene, J., and Davatzikos, C. (2009a). Postmenopausal hormone therapy and regional brain volumes: the WHIMS-MRI Study. *Neurology* 72, 135–142.
- Resnick, S.M., Espeland, M.A., An, Y., Maki, P.M., Coker, L.H., Jackson, R., Stefanick, M.L., Wallace, R., and Rapp, S.R. (2009b). Effects of conjugated equine estrogens on cognition and affect in postmenopausal women with prior hysterectomy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 94, 4152–4161.

Références

- Reuter-Lorenz, P.A., and Cappell, K.A. (2008). Neurocognitive Aging and the Compensation Hypothesis. *Curr. Dir. Psychol. Sci.* 17, 177–182.
- Rhodes, S., Charles, D.P., Howland, E.J., and Murray, E.A. (2012). Amygdala lesions in rhesus monkeys fail to disrupt object choices based on internal context. *Behav. Neurosci.* 126, 270–278.
- Ribot, C., and Trémollières, F. (2007). Traitement hormonal chez les femmes ménopausées : tous les traitements sont-ils équivalents ? *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 35, 388–397.
- Richard, J.M., Castro, D.C., Difeliceantonio, A.G., Robinson, M.J.F., and Berridge, K.C. (2012). Mapping brain circuits of reward and motivation: In the footsteps of Ann Kelley. *Neurosci. Biobehav. Rev.*
- Rilling, J.K., and Sanfey, A.G. (2011). The neuroscience of social decision-making. *Annu. Rev. Psychol.* 62, 23–48.
- Rilling, J.K., Sanfey, A.G., Aronson, J.A., Nystrom, L.E., and Cohen, J.D. (2004). The neural correlates of theory of mind within interpersonal interactions. *NeuroImage* 22, 1694–1703.
- Rilling, J.K., Goldsmith, D.R., Glenn, A.L., Jairam, M.R., Elfenbein, H.A., Dagenais, J.E., Murdock, C.D., and Pagnoni, G. (2008). The neural correlates of the affective response to unreciprocated cooperation. *Neuropsychologia* 46, 1256–1266.
- Robert, C., and Carnevale, P.J. (1997). Group Choice in Ultimatum Bargaining. *Organ. Behav. Hum. Decis. Process.* 72, 256–279.
- Robert, G., Drapier, D., Verin, M., Millet, B., Azulay, J.-P., and Blin, O. (2009). Cognitive impulsivity in Parkinson's disease patients: assessment and pathophysiology. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 24, 2316–2327.
- Roberts, A.C., De Salvia, M.A., Wilkinson, L.S., Collins, P., Muir, J.L., Everitt, B.J., and Robbins, T.W. (1994). 6-Hydroxydopamine lesions of the prefrontal cortex in monkeys enhance performance on an analog of the Wisconsin Card Sort Test: possible interactions with subcortical dopamine. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 14, 2531–2544.
- Robertson, D., Craig, M., van Amelsvoort, T., Daly, E., Moore, C., Simmons, A., Whitehead, M., Morris, R., and Murphy, D. (2009). Effects of estrogen therapy on age-related differences in gray matter concentration. *Climacteric J. Int. Menopause Soc.* 12, 301–309.
- Robinson, E., and Higgs, S. (2012). Liking Food Less: The Impact of Social Influence on Food Liking Evaluations in Female Students. *PLoS ONE* 7, e48858.
- Robinson, T.E., and Berridge, K.C. (1993). The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 18, 247–291.
- Robinson, T.E., and Berridge, K.C. (2000). The psychology and neurobiology of addiction: an incentive-sensitization view. *Addict. Abingdon Engl.* 95 Suppl 2, S91–117.
- Rocca, W.A., Grossardt, B.R., and Shuster, L.T. (2010). Oophorectomy, menopause, estrogen, and cognitive aging: the timing hypothesis. *Neurodegener. Dis.* 7, 163–166.
- Rocca, W.A., Grossardt, B.R., and Shuster, L.T. (2011). Oophorectomy, menopause, estrogen treatment, and cognitive aging: clinical evidence for a window of opportunity. *Brain Res.* 1379, 188–198.
- Roesch, M.R., Calu, D.J., and Schoenbaum, G. (2007). Dopamine neurons encode the better option in rats deciding between differently delayed or sized rewards. *Nat. Neurosci.* 10, 1615–1624.
- Rogers, R.D., and Monsell, S. (1995). Costs of a predictable switch between simple cognitive tasks. *J. Exp. Psychol. Gen.* 124, 207.
- Rolls, E.T. (2005). *Emotion explained* (Oxford University Press).

Références

- Rolls, E.T., Sienkiewicz, Z.J., and Yaxley, S. (1989). Hunger Modulates the Responses to Gustatory Stimuli of Single Neurons in the Caudolateral Orbitofrontal Cortex of the Macaque Monkey. *Eur. J. Neurosci.* 1, 53–60.
- Rossouw, J.E., Anderson, G.L., Prentice, R.L., LaCroix, A.Z., Kooperberg, C., Stefanick, M.L., Jackson, R.D., Beresford, S.A.A., Howard, B.V., Johnson, K.C., et al. (2002). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 288, 321–333.
- Rossouw, J.E., Prentice, R.L., Manson, J.E., Wu, L., Barad, D., Barnabei, V.M., Ko, M., LaCroix, A.Z., Margolis, K.L., and Stefanick, M.L. (2007). Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 297, 1465–1477.
- Roth-Deri, I., Zangen, A., Aleli, M., Goelman, R.G., Pelled, G., Nakash, R., Gispan-Herman, I., Green, T., Shaham, Y., and Yadid, G. (2003). Effect of experimenter-delivered and self-administered cocaine on extracellular beta-endorphin levels in the nucleus accumbens. *J. Neurochem.* 84, 930–938.
- Rowe, J.B., Hughes, L., Ghosh, B.C.P., Eckstein, D., Williams-Gray, C.H., Fallon, S., Barker, R.A., and Owen, A.M. (2008). Parkinson's disease and dopaminergic therapy--differential effects on movement, reward and cognition. *Brain* 131, 2094–2105.
- Roy, M., Shohamy, D., and Wager, T.D. (2012). Ventromedial prefrontal-subcortical systems and the generation of affective meaning. *Trends Cogn. Sci.* 16, 147–156.
- Rudebeck, P.H., Walton, M.E., Smyth, A.N., Bannerman, D.M., and Rushworth, M.F.S. (2006). Separate neural pathways process different decision costs. *Nat. Neurosci.* 9, 1161–1168.
- Rudebeck, P.H., Bannerman, D.M., and Rushworth, M.F.S. (2008). The contribution of distinct subregions of the ventromedial frontal cortex to emotion, social behavior, and decision making. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* 8, 485–497.
- Rushworth, M.F.S., Mars, R.B., and Summerfield, C. (2009). General mechanisms for making decisions? *Curr. Opin. Neurobiol.* 19, 75–83.
- Rushworth, M.F.S., Noonan, M.P., Boorman, E.D., Walton, M.E., and Behrens, T.E. (2011). Frontal cortex and reward-guided learning and decision-making. *Neuron* 70, 1054–1069.
- Russo, R., and Parkin, A.J. (1993). Age differences in implicit memory: more apparent than real. *Mem. Cognit.* 21, 73–80.
- Ryan, R.M., and Deci, E.L. (2000). Intrinsic and Extrinsic Motivations: Classic Definitions and New Directions. *Contemp. Educ. Psychol.* 25, 54–67.
- Ryan, J., Stanczyk, F.Z., Dennerstein, L., Mack, W.J., Clark, M.S., Szoek, C., Kildea, D., and Henderson, V.W. (2010). Hormone levels and cognitive function in postmenopausal midlife women. *Neurobiol. Aging*.
- Salamone, J.D., and Correa, M. (2012). The mysterious motivational functions of mesolimbic dopamine. *Neuron* 76, 470–485.
- Salat, D.H., Tuch, D.S., Hevelone, N.D., Fischl, B., Corkin, S., Rosas, H.D., and Dale, A.M. (2005). Age-Related Changes in Prefrontal White Matter Measured by Diffusion Tensor Imaging. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1064, 37–49.
- Sallet, J., Mars, R., Quilodran, R., Procyk, E., Petrides, M., and Rushworth, M. (2011). Neuroanatomical basis of motivational and cognitive control: a focus on the medial and lateral prefrontal cortex. *Neural Basis Motiv. Cogn. Control* 5–20.
- Sambataro, F., Safrin, M., Lemaitre, H.S., Steele, S.U., Das, S.B., Callicott, J.H., Weinberger, D.R., and Mattay, V.S. (2012). Normal aging modulates prefrontoparietal networks underlying multiple memory processes. *Eur. J. Neurosci.* 36, 3559–3567.
- Samson, R.D., and Barnes, C.A. (2013). Impact of aging brain circuits on cognition. *Eur. J. Neurosci.* 37, 1903–1915.

Références

- Sanfey, A.G., and Chang, L.J. (2008). Multiple systems in decision making. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1128, 53–62.
- Sanfey, A.G., Rilling, J.K., Aronson, J.A., Nystrom, L.E., and Cohen, J.D. (2003). The Neural Basis of Economic Decision-Making in the Ultimatum Game. *Science* 300, 1755–1758.
- Santangelo, G., Barone, P., Trojano, L., and Vitale, C. (2013). Pathological gambling in Parkinson's disease. A comprehensive review. *Parkinsonism Relat. Disord.* 19, 645–653.
- Santen, R.J., Allred, D.C., Ardoin, S.P., Archer, D.F., Boyd, N., Braunstein, G.D., Burger, H.G., Colditz, G.A., Davis, S.R., Gambacciani, M., et al. (2010). Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95, s1–s66.
- Sasaki, M., Shibata, E., Tohyama, K., Takahashi, J., Otsuka, K., Tsuchiya, K., Takahashi, S., Ehara, S., Terayama, Y., and Sakai, A. (2006). Neuromelanin magnetic resonance imaging of locus ceruleus and substantia nigra in Parkinson's disease. *Neuroreport* 17, 1215–1218.
- Saunders-Pullman, R., Gordon-Elliott, J., Parides, M., Fahn, S., Saunders, H.R., and Bressman, S. (1999). The effect of estrogen replacement on early Parkinson's disease. *Neurology* 52, 1417–1421.
- Schaich Borg, J., Lieberman, D., and Kiehl, K.A. (2008). Infection, incest, and iniquity: investigating the neural correlates of disgust and morality. *J. Cogn. Neurosci.* 20, 1529–1546.
- Van Schaik, C.P., and Burkart, J.M. (2011). Social learning and evolution: the cultural intelligence hypothesis. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 366, 1008–1016.
- Schallert, T., and Whishaw, I.Q. (1978). Two types of aphagia and two types of sensorimotor impairment after lateral hypothalamic lesions: observations in normal weight, dieted, and fattened rats. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 92, 720–741.
- Schapira, A.H., and Jenner, P. (2011). Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 26, 1049–1055.
- Schiavone, F., Charlton, R.A., Barrick, T.R., Morris, R.G., and Markus, H.S. (2009). Imaging age-related cognitive decline: A comparison of diffusion tensor and magnetization transfer MRI. *J. Magn. Reson. Imaging JMRI* 29, 23–30.
- Schmidt, K.M. (2009). Social Preferences and Competition (Free University of Berlin, Humboldt University of Berlin, University of Bonn, University of Mannheim, University of Munich).
- Schmidt, P.J., Keenan, P.A., Schenkel, L.A., Berlin, K., Gibson, C., and Rubinow, D.R. (2013). Cognitive performance in healthy women during induced hypogonadism and ovarian steroid addback. *Arch. Womens Ment. Health* 16, 47–58.
- Schmitter-Edgecombe, M., and Sanders, C. (2009). Task switching in mild cognitive impairment: switch and nonswitch costs. *J. Int. Neuropsychol. Soc. JINS* 15, 103–111.
- Schneider-Garces, N.J., Gordon, B.A., Brumback-Peltz, C.R., Shin, E., Lee, Y., Sutton, B.P., Maclin, E.L., Gratton, G., and Fabiani, M. (2010). Span, CRUNCH, and beyond: working memory capacity and the aging brain. *J. Cogn. Neurosci.* 22, 655–669.
- Schopler, J., and Insko, C.A. (1992). The Discontinuity Effect in Interpersonal and Intergroup Relations: Generality and Mediation. *Eur. Rev. Soc. Psychol.* 3, 121–151.
- Schroeter, M.L., Raczka, K., Neumann, J., and Yves von Cramon, D. (2007). Towards a nosology for frontotemporal lobar degenerations-a meta-analysis involving 267 subjects. *Neuroimage* 36, 497–510.
- Schroeter, M.L., Raczka, K., Neumann, J., and von Cramon, D.Y. (2008). Neural networks in frontotemporal dementia--a meta-analysis. *Neurobiol. Aging* 29, 418–426.
- Schroeter, M.L., Vogt, B., Frisch, S., Becker, G., Barthel, H., Mueller, K., Villringer, A., and Sabri, O. (2012). Executive deficits are related to the inferior frontal junction in early dementia. *Brain* 135, 201–215.

Références

- Schultz, W. (1998). Predictive Reward Signal of Dopamine Neurons. *J. Neurophysiol.* 80, 1–27.
- Schultz, W. (2001). Reward signaling by dopamine neurons. *Neurosci. Rev. J. Bringing Neurobiol. Neurol. Psychiatry* 7, 293–302.
- Schultz, W. (2007). Multiple dopamine functions at different time courses. *Annu. Rev. Neurosci.* 30, 259–288.
- Schultz, W., Dayan, P., and Montague, P.R. (1997). A neural substrate of prediction and reward. *Science* 275, 1593–1599.
- Schulz-Schaeffer, W.J. (2012). Neurodegeneration in Parkinson disease: moving Lewy bodies out of focus. *Neurology* 79, 2298–2299.
- Schwarz, S.T., Rittman, T., Gontu, V., Morgan, P.S., Bajaj, N., and Auer, D.P. (2011). T1-weighted MRI shows stage-dependent substantia nigra signal loss in Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 26, 1633–1638.
- Scott, E., Zhang, Q., Wang, R., Vadlamudi, R., and Brann, D. (2012). Estrogen neuroprotection and the critical period hypothesis. *Front. Neuroendocrinol.* 33, 85–104.
- Sealfon, S.C., and Olanow, C.W. (2000). Dopamine receptors: from structure to behavior. *Trends Neurosci.* 23, S34–40.
- Seamans, J.K., and Yang, C.R. (2004). The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Prog. Neurobiol.* 74, 1–58.
- Seeley, W.W., Carlin, D.A., Allman, J.M., Macedo, M.N., Bush, C., Miller, B.L., and Dearmond, S.J. (2006). Early frontotemporal dementia targets neurons unique to apes and humans. *Ann. Neurol.* 60, 660–667.
- Seo, H., and Lee, D. (2012). Neural basis of learning and preference during social decision-making. *Curr. Opin. Neurobiol.* 22, 990–995.
- Seppänen, J.-T., Forsman, J.T., Mönkkönen, M., and Thomson, R.L. (2007). Social information use is a process across time, space, and ecology, reaching heterospecifics. *Ecology* 88, 1622–1633.
- Sescousse, G., Redouté, J., and Dreher, J.-C. (2010). The architecture of reward value coding in the human orbitofrontal cortex. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 30, 13095–13104.
- Sescousse, G., Caldú, X., Segura, B., and Dreher, J.-C. (2013). Processing of primary and secondary rewards: A quantitative meta-analysis and review of human functional neuroimaging studies. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 37, 681–696.
- Seymour, B., and Dolan, R. (2008). Emotion, decision making, and the amygdala. *Neuron* 58, 662–671.
- Shafir, T., Love, T., Berent-Spillon, A., Persad, C.C., Wang, H., Reame, N.K., Frey, K.A., Zubieta, J.-K., and Smith, Y.R. (2012). Postmenopausal hormone use impact on emotion processing circuitry. *Behav. Brain Res.* 226, 147–153.
- Shanmugan, S., and Epperson, C.N. (2012). Estrogen and the prefrontal cortex: Towards a new understanding of estrogen's effects on executive functions in the menopause transition. *Hum. Brain Mapp.*
- Shapiro, M.A., Chang, Y.L., Munson, S.K., Okun, M.S., and Fernandez, H.H. (2006). Hypersexuality and paraphilia induced by selegiline in Parkinson's disease: report of 2 cases. *Parkinsonism Relat. Disord.* 12, 392–395.
- Shaywitz, S.E., Shaywitz, B.A., Pugh, K.R., Fulbright, R.K., Skudlarski, P., Mencl, W.E., Constable, R.T., Naftolin, F., Palter, S.F., Marchione, K.E., et al. (1999). Effect of estrogen on brain activation patterns in postmenopausal women during working memory tasks. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 281, 1197–1202.

Références

- Sheehan, D.V., Lecrubier, Y., Sheehan, K.H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., and Dunbar, G.C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J. Clin. Psychiatry* 59, 22–33.
- Shepherd, G.M.G. (2013). Corticostriatal connectivity and its role in disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 14, 278–291.
- Sherman, S.M. (2007). The thalamus is more than just a relay. *Curr. Opin. Neurobiol.* 17, 417–422.
- Sherman, S.M. (2012). Thalamocortical interactions. *Curr. Opin. Neurobiol.* 22, 575–579.
- Sherwin, B.B. (1988). Estrogen and/or androgen replacement therapy and cognitive functioning in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 13, 345–357.
- Sherwin, B.B. (2009). Estrogen therapy: is time of initiation critical for neuroprotection? *Nat. Rev. Endocrinol.* 5, 620–627.
- Sherwin, B.B. (2011). Estrogen and cognitive functioning in women: Lessons we have learned. *Behav. Neurosci.*
- Sherwin, B.B., and Henry, J.F. (2008). Brain aging modulates the neuroprotective effects of estrogen on selective aspects of cognition in women: a critical review. *Front. Neuroendocrinol.* 29, 88–113.
- Sherwin, B.B., and Tulandi, T. (1996). “Add-back” estrogen reverses cognitive deficits induced by a gonadotropin-releasing hormone agonist in women with leiomyomata uteri. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 81, 2545–2549.
- Shibata, E., Sasaki, M., Tohyama, K., Otsuka, K., and Sakai, A. (2007). Reduced signal of locus ceruleus in depression in quantitative neuromelanin magnetic resonance imaging. *Neuroreport* 18, 415–418.
- Shotbolt, P., Moriarty, J., Costello, A., Jha, A., David, A., Ashkan, K., and Samuel, M. (2012). Relationships between deep brain stimulation and impulse control disorders in Parkinson’s disease, with a literature review. *Parkinsonism Relat. Disord.* 18, 10–16.
- Shughrue, P., Scrimo, P., Lane, M., Askew, R., and Merchenthaler, I. (1997). The distribution of estrogen receptor-beta mRNA in forebrain regions of the estrogen receptor-alpha knockout mouse. *Endocrinology* 138, 5649–5652.
- Shughrue, P.J., Komm, B., and Merchenthaler, I. (1996). The distribution of estrogen receptor-beta mRNA in the rat hypothalamus. *Steroids* 61, 678–681.
- Shumaker, S.A., Legault, C., Kuller, L., Rapp, S.R., Thal, L., Lane, D.S., Fillit, H., Stefanick, M.L., Hendrix, S.L., Lewis, C.E., et al. (2004). Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women’s Health Initiative Memory Study. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 291, 2947–2958.
- Siegfried, T. (2007). Neuroscience: it’s all in the timing. *Nature* 445, 359–361.
- Singer, T. (2012). The past, present and future of social neuroscience: a European perspective. *Neuroimage* 61, 437–449.
- Singer, T., and Lamm, C. (2009). The Social Neuroscience of Empathy. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1156, 81–96.
- Singer, T., Kiebel, S.J., Winston, J.S., Dolan, R.J., and Frith, C.D. (2004). Brain responses to the acquired moral status of faces. *Neuron* 41, 653–662.
- Singer, T., Seymour, B., O’Doherty, J.P., Stephan, K.E., Dolan, R.J., and Frith, C.D. (2006). Empathic neural responses are modulated by the perceived fairness of others. *Nature* 439, 466–469.
- Singer, T., Critchley, H.D., and Preuschoff, K. (2009). A common role of insula in feelings, empathy and uncertainty. *Trends Cogn. Sci.* 13, 334–340.
- Sitburana, O., and Ondo, W.G. (2009). Brain magnetic resonance imaging (MRI) in parkinsonian disorders. *Parkinsonism Relat. Disord.* 15, 165–174.

Références

- Skinner, B.F. (1999). *Cumulative Record: Definitive Edition* (Copley Publishing Group).
- Smith, K.S., and Berridge, K.C. (2005). The Ventral Pallidum and Hedonic Reward: Neurochemical Maps of Sucrose “Liking” and Food Intake. *J. Neurosci.* 25, 8637–8649.
- Smith, K.S., and Berridge, K.C. (2007). Opioid Limbic Circuit for Reward: Interaction between Hedonic Hotspots of Nucleus Accumbens and Ventral Pallidum. *J. Neurosci.* 27, 1594–1605.
- Smith, D.V., Hayden, B.Y., Truong, T.-K., Song, A.W., Platt, M.L., and Huettel, S.A. (2010a). Distinct value signals in anterior and posterior ventromedial prefrontal cortex. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 30, 2490–2495.
- Smith, K.S., Mahler, S.V., Pecifia, S., and Berridge, K.C. (2010b). Hedonic hotspots: Generating sensory pleasure in the brain. In *Pleasures of the Brain*, M.L. Kringelbach, and K.C. Berridge, eds. (New York, NY, US: Oxford University Press), pp. 27–49.
- Smith, K.S., Berridge, K.C., and Aldridge, J.W. (2011a). Disentangling pleasure from incentive salience and learning signals in brain reward circuitry. *Proc. Natl. Acad. Sci.*
- Smith, Y.R., Bowen, L., Love, T.M., Berent-Spillon, A., Frey, K.A., Persad, C.C., Reame, N.K., Koeppe, R.A., and Zubieta, J.-K. (2011b). Early Initiation of Hormone Therapy in Menopausal Women Is Associated with Increased Hippocampal and Posterior Cingulate Cholinergic Activity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*
- Sohtaoğlu, M., Demiray, D.Y., Kenangil, G., Ozekmekçi, S., and Erginöz, E. (2010). Long term follow-up of Parkinson’s disease patients with impulse control disorders. *Parkinsonism Relat. Disord.* 16, 334–337.
- Sokoloff, P., Andrieux, M., Besançon, R., Pilon, C., Martres, M.P., Giros, B., and Schwartz, J.C. (1992). Pharmacology of human dopamine D3 receptor expressed in a mammalian cell line: comparison with D2 receptor. *Eur. J. Pharmacol.* 225, 331–337.
- Sokoloff, P., Martres, M.-P., and Schwartz, J.-C. (1993). La famille des récepteurs de la dopamine. *MS Médecine Sci.* 9, 12–20.
- Sokoloff, P., Martres, M.-P., and Schwartz, J.-C. La famille des récepteurs de la dopamine. *MS Médecine Sci.* 9, 12–20.
- Solway, A., and Botvinick, M.M. (2012). Goal-directed decision making as probabilistic inference: a computational framework and potential neural correlates. *Psychol. Rev.* 119, 120–154.
- Song, F. (2006). Trust and reciprocity in inter-individual versus inter-group interactions: The effects of social influence, group dynamics, and perspective biases. *Exp. Econ.* 9, 179–180.
- Song, F. (2008). Trust and reciprocity behavior and behavioral forecasts: Individuals versus group-representatives. *Games Econ. Behav.* 62, 675–696.
- Song, F. (2009). Intergroup trust and reciprocity in strategic interactions: Effects of group decision-making mechanisms. *Organ. Behav. Hum. Decis. Process.* 108, 164–173.
- Song, F., Cadsby, C.B., and Morris, T. (2004). Other-regarding behavior and behavioral forecasts: Females versus males as individuals and as group representatives. *Int. J. Confl. Manag.* 15, 340–363.
- Sorel, O., and Pennequin, V. (2008). Aging of the planning process: the role of executive functioning. *Brain Cogn.* 66, 196–201.
- Spano, P.F., Govoni, S., and Trabucchi, M. (1978). Studies on the pharmacological properties of dopamine receptors in various areas of the central nervous system. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* 19, 155–165.
- Spence, K.W. (1956). *Behavior theory and conditioning* (Yale University Press).
- Stahl, D.O., and Haruvy, E. (2006). Other-regarding preferences: Egalitarian warm glow, empathy, and group size. *J. Econ. Behav. Organ.* 61, 20–41.

Références

- Stallen, M., Smidts, A., and Sanfey, A.G. (2013). Peer influence: neural mechanisms underlying in-group conformity. *Front. Hum. Neurosci.* 7, 50.
- Stalnaker, T.A., Calhoun, G.G., Ogawa, M., Roesch, M.R., and Schoenbaum, G. (2012). Reward Prediction Error Signaling in Posterior Dorsomedial Striatum Is Action Specific. *J. Neurosci.* 32, 10296–10305.
- Stanley, D.A., Sokol-Hessner, P., Fareri, D.S., Perino, M.T., Delgado, M.R., Banaji, M.R., and Phelps, E.A. (2012). Race and reputation: perceived racial group trustworthiness influences the neural correlates of trust decisions. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 367, 744–753.
- Starcke, K., and Brand, M. (2012). Decision making under stress: a selective review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 36, 1228–1248.
- Stawarczyk, D., Grandjean, J., Salmon, E., and Collette, F. (2012). Perceptual and motor inhibitory abilities in normal aging and Alzheimer disease (AD): a preliminary study. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 54, e152–161.
- Steeves, T.D.L., Miyasaki, J., Zurowski, M., Lang, A.E., Pellecchia, G., Van Eimeren, T., Rusjan, P., Houle, S., and Strafella, A.P. (2009). Increased striatal dopamine release in Parkinsonian patients with pathological gambling: a [11C] raclopride PET study. *Brain J. Neurol.* 132, 1376–1385.
- Stellar, J.R., Brooks, F.H., and Mills, L.E. (1979). Approach and withdrawal analysis of the effects of hypothalamic stimulation and lesions in rats. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 93, 446–466.
- Stevens, J.R., Rosati, A.G., Ross, K.R., and Hauser, M.D. (2005). Will travel for food: spatial discounting in two new world monkeys. *Curr. Biol. CB* 15, 1855–1860.
- Stice, E., and Dagher, A. (2010). Genetic variation in dopaminergic reward in humans. *Forum Nutr.* 63, 176–185.
- Strakowski, S.M., Fleck, D.E., DelBello, M.P., Adler, C.M., Shear, P.K., McElroy, S.L., Keck, P.E., Jr, Moss, Q., Cerullo, M.A., Kotwal, R., et al. (2009). Characterizing impulsivity in mania. *Bipolar Disord.* 11, 41–51.
- Strijks, E., Kremer, J.A., and Horstink, M.W. (1999). Effects of female sex steroids on Parkinson's disease in postmenopausal women. *Clin. Neuropharmacol.* 22, 93–97.
- Strobel, A., Zimmermann, J., Schmitz, A., Reuter, M., Lis, S., Windmann, S., and Kirsch, P. (2011). Beyond revenge: Neural and genetic bases of altruistic punishment. *NeuroImage* 54, 671–680.
- Sueur, C., Jacobs, A., Amblard, F., Petit, O., and King, A.J. (2011). How can social network analysis improve the study of primate behavior? *Am. J. Primatol.* 73, 703–719.
- Sugase-Miyamoto, Y., and Richmond, B.J. (2005). Neuronal signals in the monkey basolateral amygdala during reward schedules. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 25, 11071–11083.
- Suri, R.E., and Schultz, W. (1999). A neural network model with dopamine-like reinforcement signal that learns a spatial delayed response task. *Neuroscience* 91, 871–890.
- Surmeier, D.J., Ding, J., Day, M., Wang, Z., and Shen, W. (2007). D1 and D2 dopamine-receptor modulation of striatal glutamatergic signaling in striatal medium spiny neurons. *Trends Neurosci.* 30, 228–235.
- Sutter, M. (2007). Outcomes versus intentions. On the nature of fair behavior and its development with age (The Field Experiments Website).
- Sutton, R.S., and Barto, A.G. (1998). Reinforcement Learning I: Introduction.
- Swann, A.C., Pazzaglia, P., Nicholls, A., Dougherty, D.M., and Moeller, F.G. (2003). Impulsivity and phase of illness in bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 73, 105–111.
- Tabert, M.H., Manly, J.J., Liu, X., Pelton, G.H., Rosenblum, S., Jacobs, M., Zamora, D., Goodkind, M., Bell, K., Stern, Y., et al. (2006). Neuropsychological prediction of conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *Arch. Gen. Psychiatry* 63, 916–924.

Références

- Tabibnia, G., Satpute, A.B., and Lieberman, M.D. (2008). The Sunny Side of Fairness Preference for Fairness Activates Reward Circuitry (and Disregarding Unfairness Activates Self-Control Circuitry). *Psychol. Sci.* 19, 339–347.
- Taconnat, L., and Lemaire, P. (2013). Fonctions exécutives, vieillissement cognitif et variations stratégiques. *Psychol. Française*.
- Tajfel, H. (1970). Experiments in intergroup discrimination. *Sci. Am.* 223, 96–102.
- Tajfel, H., Billig, M.G., Bundy, R.P., and Flament, C. (1971). Social categorization and intergroup behaviour. *Eur. J. Soc. Psychol.* 1, 149–178.
- Takahashi, H., Yamada, M., and Suhara, T. (2012). Functional significance of central D1 receptors in cognition: beyond working memory. *J. Cereb. Blood Flow Metab. Off. J. Int. Soc. Cereb. Blood Flow Metab.* 32, 1248–1258.
- Talairach, J., and Tournoux, P. (1988). Co-planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: 3-dimensional Proportional System (Thieme Medical Pub).
- Talmi, D., Dayan, P., Kiebel, S.J., Frith, C.D., and Dolan, R.J. (2009). How humans integrate the prospects of pain and reward during choice. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 29, 14617–14626.
- Tang, J., and Strafella, A.P. (2012). The frontostriatal circuitry and behavioral complications in PD. *Parkinsonism Relat. Disord.* 18 Suppl 1, S104–106.
- Tang, Y., Janssen, W.G.M., Hao, J., Roberts, J.A., McKay, H., Lasley, B., Allen, P.B., Greengard, P., Rapp, P.R., Kordower, J.H., et al. (2004). Estrogen Replacement Increases Spinophilin-immunoreactive Spine Number in the Prefrontal Cortex of Female Rhesus Monkeys. *Cereb. Cortex* 14, 215–223.
- Teitelbaum, P., and Epstein, A.N. (1962). The lateral hypothalamic syndrome: Recovery of feeding and drinking after lateral hypothalamic lesions. *Psychol. Rev.* 69, 74–90.
- Thaler, R.H. (1988). Anomalies: The Ultimatum Game. *J. Econ. Perspect.* 2, 195–206.
- Thobois, S. (2010). Imagerie fonctionnelle et syndromes parkinsoniens. *Prat. Neurol. - FMC* 1, 145–149.
- Thobois, S., Ardouin, C., Schmitt, E., Lhommée, E., Klinger, H., Xie, J., Lagrange, C., Kistner, A., Aya Kombo, M., Fleury, V., et al. (2010). Maladie de Parkinson : de la physiopathologie des troubles psychiques à la maîtrise du traitement dopaminergique. *Rev. Neurol. (Paris)* 166, 816–821.
- Thobois, S., Ballanger, B., Poisson, A., and Broussolle, E. (2012). Imagerie des signes non moteurs dans la maladie de Parkinson. *Rev. Neurol. (Paris)* 168, 576–584.
- Thorndike, E.L. (1911). *Animal Intelligence: Experimental Studies* (Macmillan).
- Thornton, A., and Clutton-Brock, T. (2011). Social learning and the development of individual and group behaviour in mammal societies. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 366, 978–987.
- Tobler, P.N., Fiorillo, C.D., and Schultz, W. (2005). Adaptive Coding of Reward Value by Dopamine Neurons. *Science* 307, 1642–1645.
- Tolman, E.C. (1925). Purpose and cognition: the determiners of animal learning. *Psychol. Rev.* 32, 285–297.
- Tolman, E.C. (1932). *Purposive behavior in animals and men* (University of California Press).
- Tooby, J., and Cosmides, L. (1990). The past explains the present: Emotional adaptations and the structure of ancestral environments. *Ethol. Sociobiol.* 11, 375–424.
- Tremblay, L., and Schultz, W. (1999). Relative reward preference in primate orbitofrontal cortex. *Nature* 398, 704–708.
- Tricomi, E., Rangel, A., Camerer, C.F., and O'Doherty, J.P. (2010). Neural evidence for inequality-averse social preferences. *Nature* 463, 1089–1091.

Références

Tritsch, N.X., and Sabatini, B.L. (2012). Dopaminergic modulation of synaptic transmission in cortex and striatum. *Neuron* 76, 33–50.

Turner, G.R., and Spreng, R.N. (2012). Executive functions and neurocognitive aging: dissociable patterns of brain activity. *Neurobiol. Aging* 33, 826.e1–13.

Unsworth, N., Redick, T.S., Heitz, R.P., Broadway, J.M., and Engle, R.W. (2009). Complex working memory span tasks and higher-order cognition: a latent-variable analysis of the relationship between processing and storage. *Mem. Hove Engl.* 17, 635–654.

Vaillancourt, D.E., Spraker, M.B., Prodoehl, J., Abraham, I., Corcos, D.M., Zhou, X.J., Comella, C.L., and Little, D.M. (2009). High-resolution diffusion tensor imaging in the substantia nigra of de novo Parkinson disease. *Neurology* 72, 1378–1384.

Valenstein, E.S., Cox, V.C., and Kakolewski, J.W. (1970). Reexamination of the role of the hypothalamus in motivation. *Psychol. Rev.* 77, 16–31.

Vallone, D., Picetti, R., and Borrelli, E. (2000). Structure and function of dopamine receptors. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 24, 125–132.

Vandenbroucke, J.P. (2009). The HRT controversy: observational studies and RCTs fall in line. *The Lancet* 373, 1233–1235.

Venkatraman, V., and Huettel, S.A. (2012). Strategic control in decision-making under uncertainty. *Eur. J. Neurosci.* 35, 1075–1082.

Verhaeghen, P., and Cerella, J. (2002). Aging, executive control, and attention: a review of meta-analyses. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 26, 849–857.

Vest, R.S., and Pike, C.J. (2013). Gender, sex steroid hormones, and Alzheimer's disease. *Horm. Behav.* 63, 301–307.

Viallet, F., Gayraud, D., Bonnefoi, B., Renie, L., and Aurenty, R. (2010). Maladie de Parkinson idiopathique : aspects cliniques, diagnostiques et thérapeutiques. *EMC - Neurol.* 7, 1–30.

Voineskos, A.N., Rajji, T.K., Lobaugh, N.J., Miranda, D., Shenton, M.E., Kennedy, J.L., Pollock, B.G., and Mulsant, B.H. (2012). Age-related decline in white matter tract integrity and cognitive performance: A DTI tractography and structural equation modeling study. *Neurobiol. Aging* 33, 21–34.

Volkow, N.D., Wang, G.-J., Tomasi, D., and Baler, R.D. (2013). Unbalanced neuronal circuits in addiction. *Curr. Opin. Neurobiol.*

Voon, V., and Dalley, J.W. (2011). Parkinson disease: Impulsive choice - Parkinson disease and dopaminergic therapy. *Nat. Rev. Neurol.* 7, 541–542.

Voon, V., and Fox, S.H. (2007). Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson disease. *Arch. Neurol.* 64, 1089–1096.

Voon, V., Fernagut, P.-O., Wickens, J., Baunez, C., Rodriguez, M., Pavon, N., Juncos, J.L., Obeso, J.A., and Bezard, E. (2009). Chronic dopaminergic stimulation in Parkinson's disease: from dyskinesias to impulse control disorders. *Lancet Neurol.* 8, 1140–1149.

Voon, V., Pessiglione, M., Brezing, C., Gallea, C., Fernandez, H.H., Dolan, R.J., and Hallett, M. (2010a). Mechanisms underlying dopamine-mediated reward bias in compulsive behaviors. *Neuron* 65, 135–142.

Voon, V., Reynolds, B., Brezing, C., Gallea, C., Skaljic, M., Ekanayake, V., Fernandez, H., Potenza, M.N., Dolan, R.J., and Hallett, M. (2010b). Impulsive choice and response in dopamine agonist-related impulse control behaviors. *Psychopharmacology (Berl.)* 207, 645–659.

Voon, V., Mehta, A.R., and Hallett, M. (2011a). Impulse control disorders in Parkinson's disease: recent advances. *Curr. Opin. Neurol.* 24, 324–330.

Références

- Voon, V., Sohr, M., Lang, A.E., Potenza, M.N., Siderowf, A.D., Whetteckey, J., Weintraub, D., Wunderlich, G.R., and Stacy, M. (2011b). Impulse control disorders in Parkinson disease: a multicenter case--control study. *Ann. Neurol.* 69, 986–996.
- Voon, V., Gao, J., Brezing, C., Symmonds, M., Ekanayake, V., Fernandez, H., Dolan, R.J., and Hallett, M. (2011c). Dopamine agonists and risk: impulse control disorders in Parkinson's disease. *Brain J. Neurol.* 134, 1438–1446.
- Voytko, M.L., Tinkler, G.P., Browne, C., and Tobin, J.R. (2009). Neuroprotective effects of estrogen therapy for cognitive and neurobiological profiles of monkey models of menopause. *Am. J. Primatol.* 71, 794–801.
- Waal, E. van de, Borgeaud, C., and Whiten, A. (2013). Potent Social Learning and Conformity Shape a Wild Primate's Foraging Decisions. *Science* 340, 483–485.
- Wade, C., Tavris, C., Saucier, D., and Elias, L. (2004). *Psychology* (Pearson / Prentice Hall).
- Wallace, M., Luine, V., Arellanos, A., and Frankfurt, M. (2006). Ovariectomized rats show decreased recognition memory and spine density in the hippocampus and prefrontal cortex. *Brain Res.* 1126, 176–182.
- Wallis, J.D. (2007). Orbitofrontal cortex and its contribution to decision-making. *Annu. Rev. Neurosci.* 30, 31–56.
- Wallis, J.D., and Miller, E.K. (2003). Neuronal activity in primate dorsolateral and orbital prefrontal cortex during performance of a reward preference task. *Eur. J. Neurosci.* 18, 2069–2081.
- Walton, M.E., Bannerman, D.M., Alterescu, K., and Rushworth, M.F.S. (2003). Functional specialization within medial frontal cortex of the anterior cingulate for evaluating effort-related decisions. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 23, 6475–6479.
- Walton, M.E., Kennerley, S.W., Bannerman, D.M., Phillips, P.E.M., and Rushworth, M.F.S. (2006). Weighing up the benefits of work: behavioral and neural analyses of effort-related decision making. *Neural Networks Off. J. Int. Neural Netw. Soc.* 19, 1302–1314.
- Wang, D.V., and Tsien, J.Z. (2011). Convergent Processing of Both Positive and Negative Motivational Signals by the VTA Dopamine Neuronal Populations. *PLoS ONE* 6, e17047.
- Wasylyshyn, C., Verhaeghen, P., and Sliwinski, M.J. (2011). Aging and task switching: a meta-analysis. *Psychol. Aging* 26, 15–20.
- Webster, M.M., and Ward, A.J.W. (2011). Personality and social context. *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* 86, 759–773.
- Wegesin, D.J., and Stern, Y. (2007). Effects of hormone replacement therapy and aging on cognition: evidence for executive dysfunction. *Neuropsychol. Dev. Cogn. B Aging Neuropsychol. Cogn.* 14, 301–328.
- Weintraub, D. (2009). Dopamine and impulse control disorders in Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 64, S93–S100.
- Weintraub, D., and Nirenberg, M.J. (2013). Impulse control and related disorders in Parkinson's disease. *Neurodegener. Dis.* 11, 63–71.
- Weintraub, D., Koester, J., Potenza, M.N., Siderowf, A.D., Stacy, M., Voon, V., Whetteckey, J., Wunderlich, G.R., and Lang, A.E. (2010). Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch. Neurol.* 67, 589–595.
- Weiskopf, N., Hutton, C., Josephs, O., and Deichmann, R. (2006). Optimal EPI parameters for reduction of susceptibility-induced BOLD sensitivity losses: a whole-brain analysis at 3 T and 1.5 T. *Neuroimage* 33, 493–504.
- Whiten, A. (2011). The scope of culture in chimpanzees, humans and ancestral apes. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 366, 997–1007.

Références

- Whiten, A., Horner, V., and de Waal, F.B.M. (2005). Conformity to cultural norms of tool use in chimpanzees. *Nature* 437, 737–740.
- Whitmer, R.A., Quesenberry, C.P., Zhou, J., and Yaffe, K. (2011). Timing of hormone therapy and dementia: The critical window theory revisited. *Ann. Neurol.* 69, 163–169.
- Wildschut, T., and Insko, C.A. (2007). Explanations of interindividual – intergroup discontinuity: A review of the evidence. *Eur. Rev. Soc. Psychol.* 18, 175–211.
- Wildschut, T., Insko, C.A., and Pinter, B. (2007). Interindividual-intergroup discontinuity as a joint function of acting as a group and interacting with a group. *Eur. J. Soc. Psychol.* 37, 390–399.
- Wilk, H.A., Ezekiel, F., and Morton, J.B. (2012). Brain regions associated with moment-to-moment adjustments in control and stable task-set maintenance. *Neuroimage* 59, 1960–1967.
- Will, M.J., Vanderheyden, W.M., and Kelley, A.E. (2007). Striatal opioid peptide gene expression differentially tracks short-term satiety but does not vary with negative energy balance in a manner opposite to hypothalamic NPY. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 292, R217–226.
- Winkquist, J.R., and Larson, J. (2004). Sources of the discontinuity effect: Playing against a group versus being in a group. *J. Exp. Soc. Psychol.* 40, 675–682.
- Winston, J.S., Strange, B.A., O'Doherty, J., and Dolan, R.J. (2002). Automatic and intentional brain responses during evaluation of trustworthiness of faces. *Nat. Neurosci.* 5, 277–283.
- Wise, R.A. (2004). Dopamine, learning and motivation. *Nat. Rev. Neurosci.* 5, 483–494.
- Wise, R.A. (2009). Roles for nigrostriatal—not just mesocorticolimbic—dopamine in reward and addiction. *Trends Neurosci.* 32, 517–524.
- Wolters, E.C., van der Werf, Y.D., and van den Heuvel, O.A. (2008). Parkinson's disease-related disorders in the impulsive-compulsive spectrum. *J. Neurol.* 255 Suppl 5, 48–56.
- Worth, P.F. (2013). How to treat Parkinson's disease in 2013. *Clin. Med. Lond. Engl.* 13, 93–96.
- Van 't Wout, M., Kahn, R.S., Sanfey, A.G., and Aleman, A. (2005). Repetitive transcranial magnetic stimulation over the right dorsolateral prefrontal cortex affects strategic decision-making. *Neuroreport* 16, 1849–1852.
- Wright, N.D., Symmonds, M., Fleming, S.M., and Dolan, R.J. (2011). Neural Segregation of Objective and Contextual Aspects of Fairness. *J. Neurosci.* 31, 5244–5252.
- Woolie, T.E., Kenna, H.A., Williams, K.E., Powers, B.N., Holcomb, M., Khaylis, A., and Rasgon, N.L. (2011). Differences in verbal memory performance in postmenopausal women receiving hormone therapy: 17 β -estradiol versus conjugated equine estrogens. *Am. J. Geriatr. Psychiatry Off. J. Am. Assoc. Geriatr. Psychiatry* 19, 792–802.
- Xiao, E., and Houser, D. (2005). Emotion expression in human punishment behavior. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 102, 7398–7401.
- Xu, T.-X., Sotnikova, T.D., Liang, C., Zhang, J., Jung, J.U., Spealman, R.D., Gainetdinov, R.R., and Yao, W.-D. (2009). Hyperdopaminergic tone erodes prefrontal long-term potential via a D2 receptor-operated protein phosphatase gate. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 29, 14086–14099.
- Xue, G., Lu, Z., Levin, I.P., and Bechara, A. (2010). The impact of prior risk experiences on subsequent risky decision-making: the role of the insula. *Neuroimage* 50, 709–716.
- Yin, H.H., Knowlton, B.J., and Balleine, B.W. (2004). Lesions of dorsolateral striatum preserve outcome expectancy but disrupt habit formation in instrumental learning. *Eur. J. Neurosci.* 19, 181–189.
- Yin, H.H., Knowlton, B.J., and Balleine, B.W. (2005). Blockade of NMDA receptors in the dorsomedial striatum prevents action-outcome learning in instrumental conditioning. *Eur. J. Neurosci.* 22, 505–512.

Références

- Young, E.A., and Becker, J.B. (2009). Perspective: sex matters: gonadal steroids and the brain. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 34, 537–538.
- Yuan, H., Bowlby, D.A., Brown, T.J., Hochberg, R.B., and MacLusky, N.J. (1995). Distribution of occupied and unoccupied estrogen receptors in the rat brain: effects of physiological gonadal steroid exposure. *Endocrinology* 136, 96–105.
- Zacks, R., and Hasher, L. (1997). Cognitive gerontology and attentional inhibition: a reply to Burke and McDowd. *J. Gerontol. B. Psychol. Sci. Soc. Sci.* 52, P274–283.
- Zaki, J., Schirmer, J., and Mitchell, J.P. (2011). Social influence modulates the neural computation of value. *Psychol. Sci.* 22, 894–900.
- Zhang, M., and Kelley, A.E. (2000). Enhanced intake of high-fat food following striatal mu-opioid stimulation: microinjection mapping and fos expression. *Neuroscience* 99, 267–277.
- Zhang, D., Yang, S., Yang, C., Jin, G., and Zhen, X. (2008). Estrogen regulates responses of dopamine neurons in the ventral tegmental area to cocaine. *Psychopharmacology (Berl.)* 199, 625–635.
- Zhang, J., Berridge, K.C., Tindell, A.J., Smith, K.S., and Aldridge, J.W. (2009). A Neural Computational Model of Incentive Salience. *PLoS Comput Biol* 5, e1000437.
- Zhang, Q., Han, D., Wang, R., Dong, Y., Yang, F., Vadlamudi, R.K., and Brann, D.W. (2011). C terminus of Hsc70-interacting protein (CHIP)-mediated degradation of hippocampal estrogen receptor- α and the critical period hypothesis of estrogen neuroprotection. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 108, E617–E624.
- Zheng, Z., Shemmassian, S., Wijekoon, C., Kim, W., Bookheimer, S.Y., and Pouratian, N. (2013). DTI correlates of distinct cognitive impairments in Parkinson's disease. *Hum. Brain Mapp.*
- Zhong, W.-J., Guo, D.-J., Zhao, J.-N., Xie, W.-B., Chen, W.-J., and Wu, W. (2012). Modifications de la diffusivité axiale et radiale de la substance blanche cérébrale dues au vieillissement normal. *J. Radiol. Diagn. Interv.* 93, 49–54.
- Zigmond, A.S., and Snaith, R.P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr. Scand.* 67, 361–370.
- Zouaoui, A., and Galanaud, D. (2005). Imagerie des affections dégénératives de l'encéphale. *EMC - Radiol.* 2, 272–287.
- Zubieta, J.-K., Heitzeg, M.M., Smith, Y.R., Bueller, J.A., Xu, K., Xu, Y., Koeppe, R.A., Stohler, C.S., and Goldman, D. (2003). COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science* 299, 1240–1243.

Curriculum Vitae

Curriculum Vitae

Formations

Octobre 2009 - Aujourd'hui (soutenance prévue en septembre/octobre 2013)

Centre de Neurosciences Cognitives, CNRS UMR 5229, Lyon, France
Doctorat en Neurosciences Cognitives (Bac +8)

Sujet : Influence de facteurs endogènes et exogènes sur le processus décisionnel - Etudes par IRM fonctionnelle

Directeur : Dr DREHER Jean Claude (Directeur de Recherches)

Septembre 2008 - Juin 2009

Master (Bac +5)

Mention : Ingénierie pour la santé et le médicament, parcours imagerie morphologique, fonctionnelle, métabolique, moléculaire (Equivalent to a Master's Degree, specialized in medical engineering)

Université Claude Bernard Lyon I (France)

Septembre 2006 - Juin 2007

Licence (Bac +3)

Mention : Sciences et technologies, mention sciences pour l'ingénieur, parcours génie biomédical (Equivalent to a Bachelor's Degree, specialized in biomedical engineering)

Université Claude Bernard Lyon I (France)

Septembre 2003 - Juin 2006

Diplôme d'Etat (Bac +2)

Mention : Manipulateur d'électroradiologie médicale (Equivalent to a degree BSc in Diagnostic Radiography and Diagnostic Imaging)

IFMER des Hospices Civils de Lyon

Septembre 2000 - Juin 2003

DEUG (Bac +2)

Mention : Sciences et technologies, mention Science de la vie (Equivalent to a Diploma of Higher Education, specialized in biology)

Université Claude Bernard Lyon I (France)

Septembre 1995 - Juin 1999

Baccalauréat général

Mention : Série scientifique, option Science de la vie (Equivalent to A-levels, specialized in biology)

Lycée Edgar Quinet, Bourg en Bresse (France)

Curriculum Vitae

Expérience dans la recherche

Octobre 2009 - Aujourd'hui (soutenance prévue le 4 novembre 2013)

Centre de Neurosciences Cognitives, CNRS UMR 5229, Lyon, France

Doctorat en Neurosciences Cognitives (Bac +8)

Sujet : Influence de facteurs endogènes et exogènes sur le processus décisionnel - Etudes par IRM fonctionnelle

Directeur : Dr DREHER Jean Claude (Directeur de Recherches)

Février 2009 - Juin 2009

Laboratoire CREATIS LRMN - CNRS UMR 5220 - INSERM U1044 -

Université Lyon 1 - INSA Lyon

Master (bac+5)

Intitulé : Trafic des macrophages et métabolisme dans la plaque d'athérosclérose - Etude préliminaire par IRM et HRMAS.

Supervision : Pr CANET-Soulas Emmanuelle

Mars 2007 - Juin 2007

Laboratoire CREATIS LRMN - CNRS UMR 5220 - INSERM U1044 -

Université Lyon 1 - INSA Lyon

Licence (bac+3)

Intitulé : Elastographie hépatique par résonance magnétique, analyse par MRE View.

Supervision : Dr MILOT Laurent

Expérience Professionnelle en dehors de la Recherche

Septembre 2008 - Mai 2012

Manipulateur d'électroradiologie Médicale à mi-temps

Service : Urgences Médicales - Pavillon G

Poste : Scanner, Radiologie conventionnelle et interventionnelle, Bloc opératoire orthopédique et viscéral.

Hôpital Edouard Herriot, Hospices Civils de Lyon, Lyon.

Juillet 2007 - Août 2007

Manipulateur d'électroradiologie Médicale à temps plein

Service : Radiologie

Poste : Radiologie conventionnelle en gériatrie

Hôpital Gériatrique Pierre Garraud, Hospices Civils de Lyon, Lyon.

Curriculum Vitae

Septembre 2006 - Juillet 2007

Manipulateur d'électroradiologie Médicale à mi-temps
Service : Urgences Médicales - Pavillon B
Poste : Radiologie conventionnelle
Hôpital Edouard Herriot, Hospices Civils de Lyon, Lyon.

Juillet 2006 - Août 2006

Manipulateur d'électroradiologie Médicale à temps plein
Service : Urgences Pédiatriques
Poste : Radiologie conventionnelle
Hôpital Debrousse, Hospices Civils de Lyon, Lyon.

Projets de Recherche

Janvier 2012 - Aujourd'hui

Etude par IRM fonctionnelle de l'aversion à la prise calorique chez des patientes anorexiques (i.e., Neural investigation of calorie intake aversion in anorexic women, using fMRI).

Fonctions dans le projet : passation des candidats, acquisition des données IRM, aide à l'analyse et traitement des données.

Octobre 2009 - Aujourd'hui

Etude par IRM fonctionnelle de l'influence du traitement dopaminergique sur les aires cérébrales frontales impliquées dans le processus décisionnel, chez les patients atteints par la maladie de Parkinson sans et avec troubles du comportement des impulsions (i.e., Investigation of neural mechanism underlying impulsivity in Parkinsonians treated by L-Dopa agonist with and without ICD, using fMRI).

Fonctions dans le projet : design de la tâche expérimentale, passation des candidats, acquisition des données IRM, analyse et traitement des données, écriture des articles.

Avril 2012 - Octobre 2012

Etude par IRM fonctionnelle des réseaux neuronaux liés à l'apprentissage de la hiérarchie sociale (i.e., Social hierarchies in the brain : learning the value of others through reinforcement.).

Fonctions dans le projet : passation des candidats, acquisition des données IRM, écriture de l'article.

Octobre 2011 - Avril 2013

Etude par IRM fonctionnelle de l'aversion à l'iniquité dans les interactions sociales complexes (i.e., Dissociating iniquity aversion brain signals in social from individual decision making).

Curriculum Vitae

Fonctions dans le projet : design de la tâche expérimentale, passation des candidats, acquisition des données IRM, analyse et traitement des données, écriture de l'article.

Octobre 2009 - Janvier 2013

Etude par IRM fonctionnelle, chez les femmes récemment ménopausées, de l'influence d'un traitement hormonale de substitutif à base d'œstradiol sur la flexibilité cognitive (i.e., Influence of Hormone therapy on flexibility cognitive in early post-menopausal women).

Fonctions dans le projet : analyse et traitement des données, écriture de l'article.

Publications

R. Girard, M. Pugeat and J-C Dreher. *Hormone therapy increases cognitive control related prefrontal activity in early post-menopausal women. Submitted*

R. Girard, R. Ligneul, P. Wydoodt and J-C Dreher. *Dissociating neural systems for inequity aversion in group versus individual decision making. In preparation*

R. Ligneul, **R. Girard** and J-C Dreher. *Social hierarchies in the brain: learning the value of others through reinforcement. In preparation*

Conférences et présentations

Communications orales

Juin 2013

Dissociating neural systems for inequity aversion in group versus individual decision making. 4^{ème} meeting of ASFEE 2013, Lyon, France.

Posters

Mai 2013

R. Girard, R. Ligneul, P. Wydoodt and J-C Dreher. *Dissociating neural systems for inequity aversion in group versus individual decision making.* SBDM 2013, Paris, France.

R. Ligneul, **R. Girard**, P. C. Scheiber and J-C Dreher. *Social hierarchies in the brain: learning the value of others through reinforcement.* SBDM 2013, Paris, France.

Curriculum Vitae

R. Girard, R. Ligneul, P. Wydoodt and J-C Dreher. *Dissociating neural systems for inequity aversion in group versus individual decision making*. 11th colloque de la Société des Neurosciences, Lyon, France.

R. Ligneul, **R. Girard**, P.C. Scheiber and J-C Dreher. Social hierarchies in the brain: learning the value of others through reinforcement. 11th colloque de la Société des Neurosciences, Lyon, France.

Octobre 2012

R. Girard, R. Ligneul, P. Wydoodt and J-C Dreher. *Dissociating brain choice signals in social versus individual decision making*. Society for Neuroscience 2012, Nouvelle-Orléans, Etats-Unis.

Enseignement/Encadrement

Enseignement

Septembre 2012 - Juin 2013

Fonction : Intervenant dans le module de traitement de signal et d'image (cours magistrale, travaux dirigés et travaux pratiques).

Volume horaire : 30 heures.

Institut de Formation des Manipulateurs en Electroradiologie Médicale de Lyon (IFMER), Hospices Civil de Lyon, Lyon, France.

Septembre 2011 - Juin 2013

Fonction : Intervenant dans le module de physique appliquée et technologie (cours magistrale, travaux dirigés et travaux pratiques).

Volume horaire : 30 heures.

Institut de Formation des Manipulateurs en Electroradiologie Médicale de Lyon (IFMER), Hospices Civil de Lyon, Lyon, France.

Encadrement

2012 - 2013

- MEPLON Joséphine : licence Science de la Vie
Université Claude Bernard Lyon I
- GUILLAUME Fabrice : Master II Sciences Cognitives
Université Lumière Lyon II

Curriculum Vitae

2011 - 2012

- JOLY Charles-Alexandre : Master II Physiologie et Neurosciences
Université Claude Bernard Lyon I
- GRAIL Camille : Master I Physiologie et Neurosciences
Université Claude Bernard Lyon I

2010 - 2011

- FONTENEAU Clara : Licence II Sciences de la Vie
Université Claude Bernard Lyon I
- MOUTET Justine : Master I Physiologie et Neurosciences
Université Claude Bernard Lyon I
- Di CATALDO Vanessa : Licence III Sciences de la Vie
Université Claude Bernard Lyon I

Compétences

- *Imagerie Médicale* : bases physiques et théories, paramétrage et acquisition des données, traitement et visualisation des images.
- *Méthodologie en IRM fonctionnelle* : design de la tâche expérimentale, acquisition et analyses des données.
- *Logiciels d'analyses IRM fonctionnelle* : SPM et toolbox associées.
- *Logiciels de statistiques* : Statistica, Matlab.
- *Logiciels de programmation* : Matlab, C++ et HTML.
- *Physique théorique* : traitement de signal, physique nucléaire et quantique.
- *Biologie théorique* : biologie cellulaire, physiologie, anatomie et pathologie.
- *Prise en charge de patients dans le cadre de protocole de recherche.*

Curriculum Vitae

Langues

- Français : langue maternelle
- Anglais : courant
- Espagnol : notions

